

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunet :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	conf. ȘT. TAMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BE-
RECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iasi), farm.
I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iasi), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEOR-
GESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU,
prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA,
farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU,
conf. N. TUCHEL, farm. B. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1978

CONTENTS

Original Works. Experimental Investigations

	<u>Page</u>
Gh. Morait, Silvia Creangă, Gh. Zuchi — <i>Analytical Study of Some New Methods for the Analysis of Pyrazinamide. Note I</i>	1
S. Pop, M. Kory, C. Tomuş, Viorica Aruştei, Carmen Petrişor — <i>Follow Up of the Therapeutical Action of THC</i>	2
I. Fopa, T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, Angela Voicu — <i>Determination of Some Aliphatic Amines Separated from Industrial Atmosphere</i>	13
Adriana Popovici, Veronica Lungu, I. Papp, Maria Rogoşcă — <i>Study of the Bioavailability of Thiamine Hydrochlorate in Fluid Systems</i>	17
P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Dorina Runcan-Egri — <i>Chromatographic Investigations on Alkaloids of in the Stems of Some Species of the Berberidaceae Family</i>	25
Doina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan Saitoc — <i>Contributions to the Study of Orthodihydroxyphenol Derivatives and Flavonoid Compounds in Robinia pseudacacia L. Flowers</i>	33
Irina Predescu, Paraschiva Birză, Maria Orlea, Cornelia Stoica, Aurora Joiţa — <i>Physico-Chemical Study of Some Psychotropic Drugs: II. Contributions to the Study of the Stability of Nitrazepam and Oxazepam</i>	39
Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Al. Missir — <i>Pharmacodynamic Investigations on Some New Thioureaids of 3,4,5-Trimethoxybenzoic Acid. Note I</i>	45
H. Popescu, Eva Katz — <i>Volatile Oil in Achillea millefolium L. Inflorescence in the District of Sălaj</i>	51
C. Gaiţă, Eliza Ghiuru — <i>Morphoanatomic and Histochemical Determination of the Localization of the Lignin Principles in the Leaves of the Juniperus communis (L) and Juniperus sabina (L) Species</i>	55

Congresses. Conferences. Symposia

Reviews

Reports

Commemoration



Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVI

IANUARIE 1 MARTIE

1978

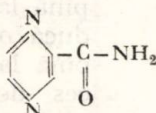
LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Studii analitice privind instituirea unor noi metode de analiză a pirazinamidei. Nota I

Gh. Morait, Silvia Creangă, Gh. Zuchi

Institutul de chimie analitică, Facultatea de farmacie, București

Pirazinamida (aldinamida, amida acidului pirazincarboxilic, eprazin, tebrazid, zinamida), derivat al pirazinei, constituie unul dintre tuberculostaticele de sinteză, a cărei activitate este superioară PAS, dar mai redusă decât a H.I.N. (1—3).



Se folosește asociată cu H.I.N., etionamida sau cu alte tuberculostatice, fiind indicată în formele de tuberculoză la care antibiograma dovedește sensibilitatea germenilor la pirazinamidă. Este însă un produs toxic (tulburări hepatice) și totodată duce la instalarea rapidă a rezistenței bacilului, ceea ce îl face recomandabil numai asociat cu tuberculostatice majore.

Prezența nucleului pirazinic în molecula substanței imprimă acesteia o funcție bazică, fiind o bază diprotică ($pK_1 = 0,65$; $pK_2 = 5,78$) (4, 5). Gruparea amidică din poziția 2 afectează una din funcțiile bazice, fără a determina o schimbare esențială a bazicității moleculei.

Datorită celor două funcții bazice, pirazinamida (PZA) formează săruri cu numeroși acizi. Prin atomii de azot cu dublete electronice formează de asemenea combinații complexe cu diferiți cationi, atât cu structură pseudosaturată (de exemplu, Ag^+ , Hg^{2+} , Zn^{2+}), cât și cu ioni cu structură nesaturată (de exemplu, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}) (6—8).

Pentru determinarea cantitativă a pirazinamidei s-au folosit atât metode chimice (9—11), cât și fizicochimice (12—14).

Dată fiind importanța acestei substanțe pentru terapeutică, posibilitatea de activizare a medicamentului prin complexare și având în vedere preocuparea de a institui noi metode de dozare, am luat în stu-

diu reacția de precipitare a acestei substanțe cu diferiți ioni metalici și reactivi.

Ne-am oprit asupra reacției cu ionul Cu^{2+} , ion cu 17 electroni pe ultimul înveliș, cu o accentuată tendință de a forma complecși cu liganzi cu azot în moleculă; în același timp, complecșii formați sînt colorați, putîndu-se aplica și la un dozaj spectrofotometric.

Acest cation formează complecși în care ionul metalic leagă 2 molecule de pirazinamid : $[\text{Cu} (\text{PZA})_2] \text{X}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $[\text{Cu} (\text{PZA})_2] \text{A}_2$ de culoare verde (în care x este un ion de halogenură) sau albastru (în care A este un oxoanion).

În structura acestor complecși probabil se antrenează și gruparea amidică, ceea ce o confirmă și studiile întreprinse de noi.

Pentru complexul obținut s-a determinat : forma cristalelor la un microscop de cercetare I.O.R. oc. ob. x40x ; comportarea termică (curba analizei termogravimetrice) (T.G.) curba termodiferențială (D.T.A.) și derivata curbei termogravimetrice (D.T.G.) la un derivatograf Paulik-Paulik-Erdey M.O.M. Budapesta ; spectrele de absorbție în ultraviolet și vizibil folosind un spectrograf Specord UV-VIS cu înregistrare automată, precum și spectrele de absorbție în infraroșu.

Complexul obținut de pirazinamidă și clorura de cupru (II) în soluții hidroalcoolice se prezintă ca o pulbere cristalină, de culoare verde, alcătuită din cristale aglomerate sub formă de druze (cristale prismatice asociate în formă de stea). Comportarea termică arată că precipitatul își menține neschimbată masa pînă la 170° , cînd începe să se producă o ușoară pierdere în greutate pînă la 280° , apoi urmează un proces de descompunere cu arderea părții organice cu un maxim la 320° , urmat de o reacție endotermă la 340° (minim) și din nou un proces de descompunere cu maxim la 520° și 640° , iar începînd cu 825° masa devine constantă ; probabil se formează CuO (fig. 1).

S-au determinat spectrele în ultraviolet atît ale pirazinamidei în soluții apoase și alcoolice, cît și ale precipitatului obținut.

Pirazinamidele prezintă două absorbante puternice la 208,3 nm ($48\,000\text{ cm}^{-1}$) și 268,8 nm ($37\,200\text{ cm}^{-1}$) și una mai redusă la 312,5 nm ($32\,000\text{ cm}^{-1}$).

Absorbantele pentru soluții 10^{-4} m în alcool etilic absolut și apă bidistilată (fig. 2) sînt aproape identice, în apă fiind mai accentuate.

În soluții mai concentrate (10^{-3} și $1,25 \cdot 10^{-3}$ m) apare și o bandă de absorbție la 382 nm (figurile 3 și 4).

S-a studiat variația absorbantei în funcție de timp : determinînd înregistrarea spectrului (figurile 5 și 6), în intervalul de 5—55 de minute nu se constată nici o modificare.

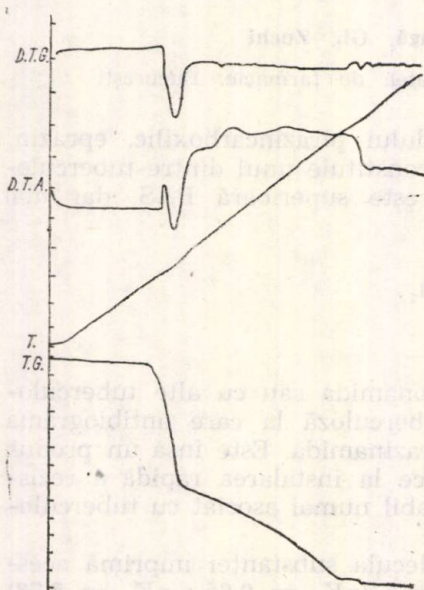


Fig. 1

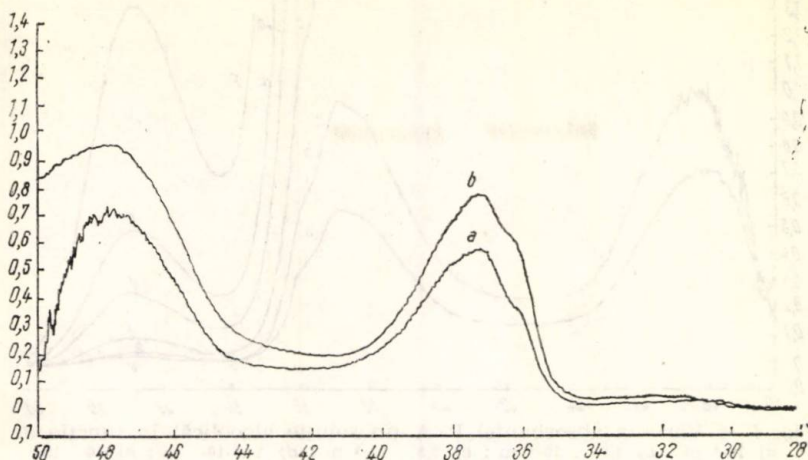


Fig. 2 — Variația absorbantei PZA în funcție de solvent :
a) sol. 10^{-4} m în etanol absolut ; b) sol. 10^{-4} m în H_2O bidistilată — $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

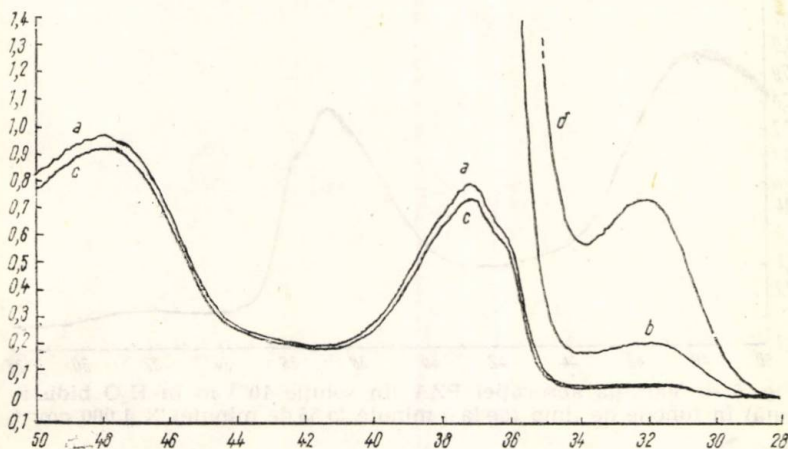


Fig. 3 — Variația absorbantei PZA (în soluție apoasă) în funcție de :
a) soluție 10^{-4} m ; b) soluție 10^{-3} m. $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

De asemenea, s-au determinat absorbantele în funcție de pH-ul mediului (fig. 7).

Se produc ușoare variații în intensitatea absorbanțelor și deplasări ale absorbției de la 480 nm spre lungimi de undă mai mici.

Complexul $[Cu (PZA)_2] X_2$ dizolvat în DMSO prezintă o absorbantă caracteristică la 325 nm (fig. 8).

S-au determinat spectrele de absorbție în infraroșu ale pirazinamidei (fig. 9) și a $[Cu (PZA)_2] X_2$ (fig. 10), folosindu-se metoda pastilării cu bromură de sodiu, înregistrarea făcându-se între 700 și 3 600 nm.

În spectrele pirazinamidei se găsesc absorbantele caracteristice grupei amido la 1715 cm^{-1} (banda amidică I), cea mai caracteristică și bandele de la 1585 și 1620 cm^{-1} (banda amidică II). Apare și banda caracteristică $R-CO$ la 1585 cm^{-1} , precum și bandele ce caracterizează grupele $C-N$, $C-C$ și $C=C$.

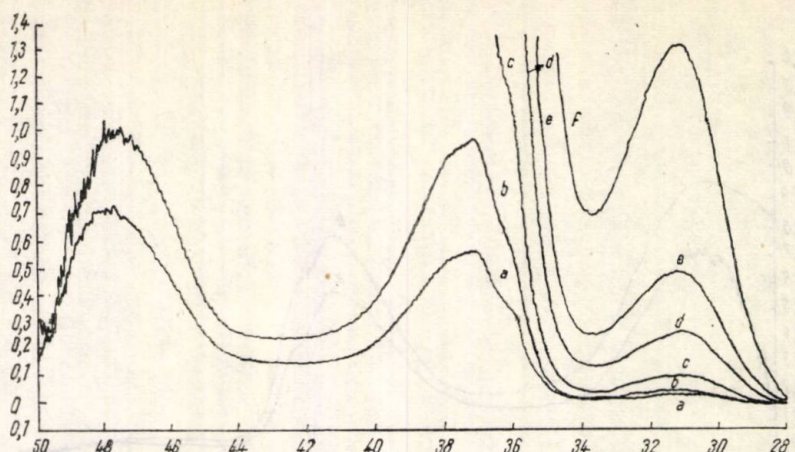


Fig. 4 — Variația absorbantei PZA (în soluție alcoolică) în funcție de :
a) 10^{-4} m ; b) $1,25 \cdot 10^{-4}$ m ; c) $2,5 \cdot 10^{-4}$ m ; d) $5 \cdot 10^{-4}$ m ; e) 10^{-3} m ;
f) $2,5 \cdot 10^{-3}$ m. $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

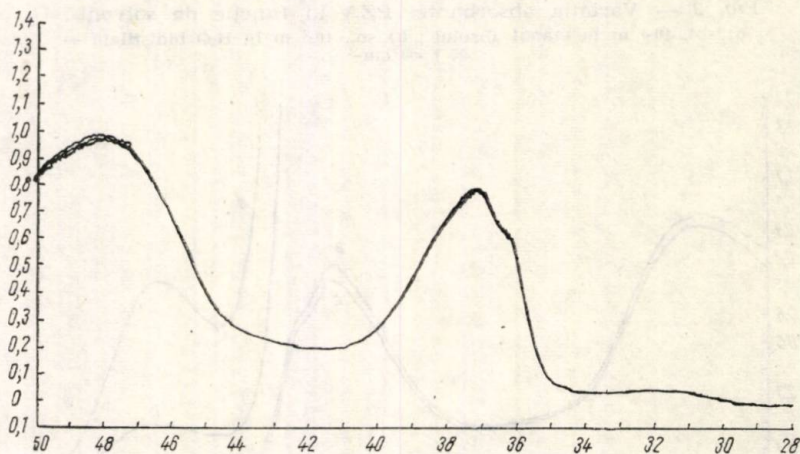


Fig. 5 — Variația absorbției PZA (în soluție 10^{-4} m în H_2O bidistilată) în funcție de timp (de la 5 minute la 55 de minute) $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

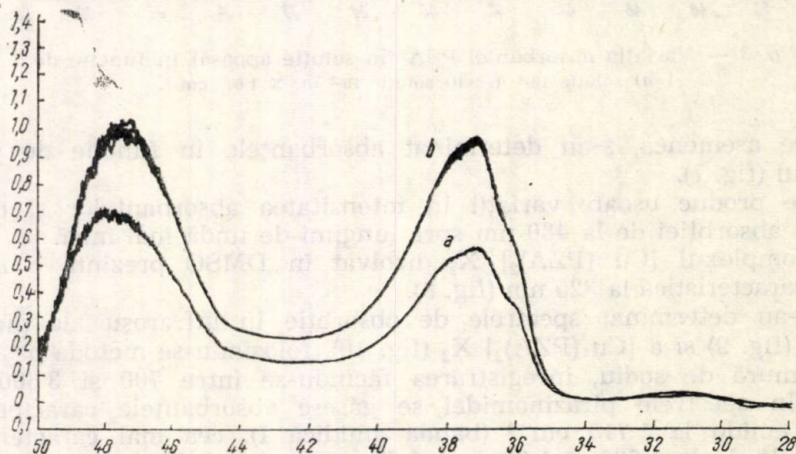


Fig. 6 — Variația absorbantei PZA (în soluție alcoolică) în funcție de timp (de la 4 minute la 55 de minute) :
a) soluție 10^{-4} m ; b) soluție $1,25 \cdot 10^{-4}$ m ; $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

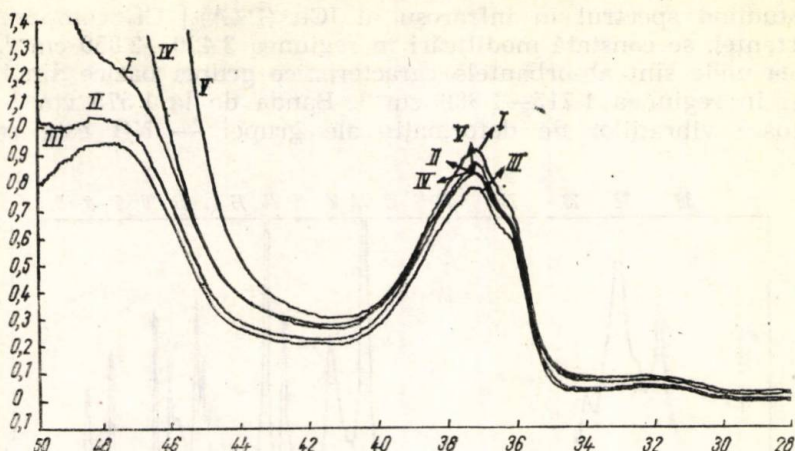


Fig. 7 — Variația absorbantei FZA (soluție 10^{-4} m în H_2O bidistilată) în funcție de pH:
I = 0,5 ; II = 1,5 ; III = 5,5 ; IV = 11,50 ; V = 12,50. $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

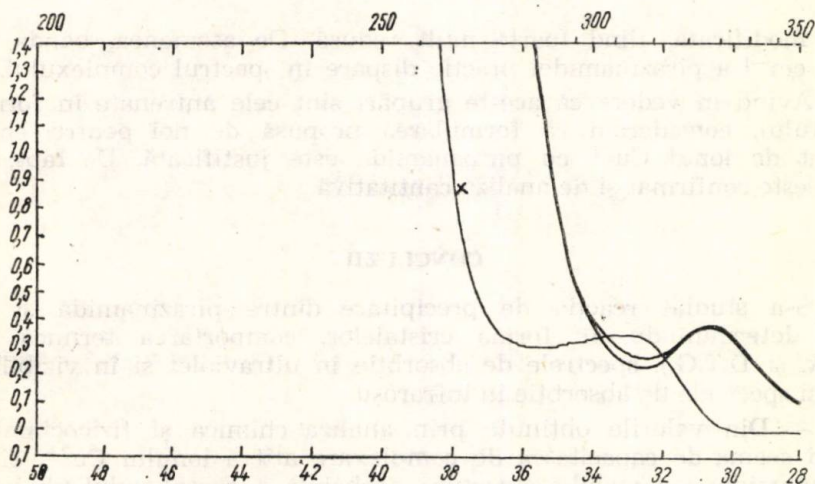


Fig. 8 — Variația absorbantei în ultraviolet a complexului $[Cu (PZA) X_2]$ (sol. DMSO) în funcție de λ și de timp (de la 5 minute la 60 de minute): x = spectrul DMSO ; $\times 1000 \text{ cm}^{-1}$.

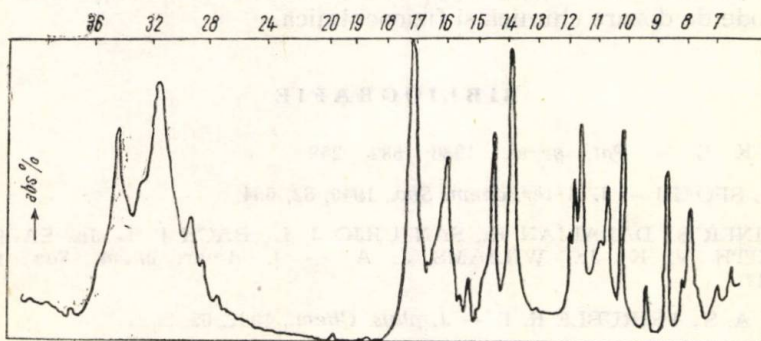


Fig. 9

Studiind spectrul în infraroșu al $[\text{Cu}(\text{PZA})_2]\text{Cl}_2$ comparativ cu al substanței, se constată modificări în regiunea $3\,420\text{--}2\,850\text{ cm}^{-1}$, adică regiunea unde sînt absorbantele caracteristice grupei bazice din heterociclu și în regiunea $1\,715\text{--}1\,380\text{ cm}^{-1}$. Banda de la $1\,575\text{ cm}^{-1}$ corespunzătoare vibrațiilor de deformare ale grupei —NH este cel mai

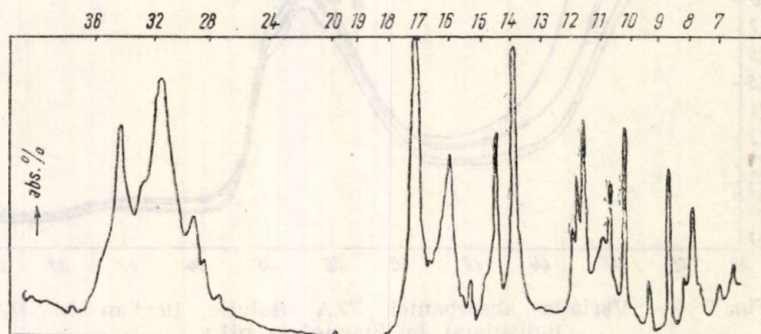


Fig. 10

mult modificată, fiind foarte mult redusă. De asemenea, banda de la $1\,050\text{ cm}^{-1}$ a pirazinamidei practic dispare în spectrul complexului.

Avînd în vedere că aceste grupări sînt cele antrenate în formarea chelatului, considerăm că formularea propusă de noi pentru chelatul format de ionul Cu^{2+} cu pirazinamida este justificată. De fapt, acest lucru este confirmat și de analiza cantitativă.

CONCLUZII

S-a studiat reacția de precipitare dintre pirazinamidă și ionul Cu^{2+} determinîndu-se: forma cristalelor, comportarea termică (T.G., D.T.A. și D.T.G.), spectrele de absorbție în ultraviolet și în vizibil, precum și spectrele de absorbție în infraroșu.

— Din valorile obținute prin analiza chimică și fizicochimică și ținînd seama de capacitatea de complexare atît a ionului Cu^{2+} , cît și a pirazinamidei s-a stabilit structura probabilă a complexului chelat format, în care un ion Cu^{2+} leagă două molecule de pirazinamidă $[\text{Cu}(\text{PZA})_2]\text{Cl}_2$.

— Această combinație complexă a fost folosită la instituirea unor noi metode de dozare chimică și fizicochimică.

BIBLIOGRAFIE

1. MERCK E. — *Pat. germ.*, 1936, 632, 258.
2. HALL SFOERI — *J. Amer. chem. Soc.*, 1940, 62, 664.
3. KUSHNER S., DALALIAN H., SANJURJO J. L., BACH F. L. Jr., SAFIR S. R., SMITH V. K. Jr., WILIAMS J. A. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1952, 74 3 617.
4. CHIA A. S., TRIRUBLE R. F. — *J. phys. Chem.*, 1961, 65, 863.
5. WIGGINS L. P., WISE W. S. — *J. chem. Soc.*, 1956, 4 780.

6. SCKIZAKI NASAO, YAMASAKI KAZUO — *Rev. chim. Mineb.*, 1969, 6, 1, 255—266; *C. A.*, 1969, 71, 10, 45 240 k.
7. TENHUNEN ANITRA, SUOM. KOMISTILOHTI B., 1969, 42, 9, 361—362; (*C. A.*, 1969, 71, 24, 117 375 h); *ibidem*, 1970, 43, 2, 97—98 (*C. A.*, 1970, 72, 20, 104 901 x); *ibidem*, 1970, 43, 12, 506—608 (*C. A.*, 1971, 74, 10, 46 583 y); *ibidem*, 1971, 44, 5—6, 165—172 (*C. A.*, 1971, 75, 10, 68 555 p)
8. GRIGNARD V. — *Traité de chimie organique*, Paris, 1953, p. 21, 8—27; *C. A.*, 1971, 75.
9. RUGGERI E. — *Boll. chim. farm.*, 1956, 95, 382—387, 467—474.
10. BLAZEK J., STEJSKAL Z. — *Cs. Farm.*, 1958, 7, 578—580; *C. A.*, 1960, 54, 19 310 a.
11. IGNAT V., CONSTANTINESCU T. — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 76, 3, 151.
12. SCHENK J. — *Pharm. Acta Helv.*, 1959, 34, 595; *C. A.* 1957, 51, 18 481.
13. GUVEN K. C. — *Eczacil. Bull.*, 1967, 9, 12, 186—189; *C. A.*, 1968, 69, 2, 5 256 x.
14. CROKSAKOVA C., NOVACEK L., PALAT K., CELECHOVSKY J. — *Cs. Farm.*, 1967, 16, 10, 515—519; *C.A.*, 1968, 68, 24, 107 860 m.

Articol intrat în redacție la 26.V.1976

Indicele de clasificare : 615.779.93 Pirazinamida

REFERAT

CROMATOGRAFIA ÎN STRAT SUBȚIRE A ACIZILOR CARBOXILICI,
L. I. Serova, V. B. Korchagin,
Antibiotiki, 1976, XXI, 2, 182—185

Penicilinele de semisinteză se obțin prin acilarea acidului 6-aminopenicilanic. Acest proces în mod obișnuit are loc în mediu hidroorganic, de aceea sinteza este însoțită de hidroliză cu formare de acizi carboxilici liberi. Purificarea penicilinelor de acizii carboxilici care au folosit la sinteză este destul de greoaie. Pentru purificare se folosește cromatografia în strat subțire. În lucrare sînt descrise condițiile necesare pentru studiul cromatografic al acizilor carboxilici.

Pentru cromatografierea în strat subțire a acizilor carboxilici se folosesc ca serbenți: silicagelul, celuloza și derivați, oxidul de aluminiu, amestec de Kiselgur și silicagel, poliamida. Sorbanții se folosesc fără o prelucrare anterioară sau după o prelucrare specială. Astfel, silicagelul se tratează cu soluție de acid boric, so-

luții-tampon pentru înlăturarea diferiților ioni metalici. Pentru separarea prin cromatografie a acizilor carboxilici cu C_{14} — C_{40} se folosește ca sorbent Kiselgur impregnat în prealabil cu o soluție 0,5% ulei de silicon și o soluție 10% tetradecan în eter de petrol.

Sorbanții sînt activați sau se folosesc fără o prealabilă activare.

Cromatogramele în mod obișnuit se execută la temperatura camerei, totuși sînt descrise și separări ale acizilor grași superiori la temperaturi crescute, cu atît mai ridicate, cu cît lungimea lanțului de atomi de carbon din molecula acizilor studiați este mai mare. Faza mobilă conține în mod obișnuit acizi slabi, de exemplu: acid acetic, acid formic, acid fosforic sau baze slabe ca amoniac, piridină; se folosesc, de asemenea faze mobile neutre.

În lucrare sînt prezentate, sub forma unui tabel, 42 de amestecuri de diferiți solvenți folosiți ca fază mobilă pentru următorii sorbanți: silicogel,

oxid de aluminiu, celuloză, amestec de silicagel și Kiselgur, Kiselgur, poli-amidă.

Pentru evidențierea acizilor carboxilici pe cromatograme se folosesc în mod obișnuit compuși organici, o mare utilitate căpătând indicatorii: verdele de bromcrezol, 2,6-diclorfeol-indofenolul, albastrul de bromfenol, albastrul de metilen și alții. De asemenea, pentru evidențierea acizilor carboxilici se folosesc și metode ne-specifice: tratarea cromatogramelor cu soluții de permanganat de potasiu, azotat de cobalt, sulfat de cupru, sulfat de ceriu, clorură ferică, acid sulfuric etc. Autorii francezi propun 5 reactivi cu o compoziție complexă, pentru evidențierea acizilor carboxilici pe cromatograme. Sînt folosiți și reactivi care produc fluorescența acizilor carboxilici în zonele lor de localizare pe cromatograme.

Reactivii pentru evidențierea acizilor, carboxilici sînt folosiți sub formă de soluții, cu care se tratează cromatogramele, sau pe calea unei prealabile introduceri a reactivilor direct în stratul de sorbant sau solubilizarea lor în faza mobilă, deoarece s-a stabilit că introducerea reactivului anterior în stratul de sorbant mărește considerabil sensibilitatea reacției.

Studiul cromatografic al acizilor organici se încheie, în mod obișnuit, printr-o evaluare calitativă a cromatogramei. Pentru determinarea cantitativă a acizilor carboxilici, după cromatografiere și extragere se spectrofotometrează.

Gh. Dănilă

Disciplina de toxicologie,
I.M.F.-Iași

Urmărirea acțiunii terapeutice a THG

S. Pop, M. Kory, C. Tomuș, Viorica Aruștei, Carmen Petrișor

Disciplina de farmacodinamie, I.M.F. Cluj-Napoca (prof. dr. doc. S. Pop)

REZUMAT

În această lucrare se urmărește valorificarea terapeutică în bolile alergice a unui medicament numit după elementele componente Tiohistagamacoglobulina (THG).

Aprecierea acțiunii antialergice s-a făcut prin cercetări de farmacodinamie experimentală și clinică. În cercetările experimentale s-a urmărit acțiunea THG asupra permeabilității capilare pe cobai, acțiunea antiinflamatoare comparativ cu aspirina și fenilbutazona pe șobolani albi și acțiunea asupra algei *Scenedesmus acutus* în culturi de laborator. În cercetările clinice s-a urmărit acțiunea terapeutică a THG pe 215 bolnavi alergici (124 de adulți și 91 de copii).

Cercetările experimentale scot în evidență unele mecanisme de acțiune ale THG, iar cercetările clinice semnalează valoarea terapeutică a medicamentului în bolile alergice tratate. Pe baza cercetărilor efectuate se arată că medicamentul THG poate ocupa un loc important în arsenalul terapeutic existent în tratamentul bolilor alergice.

Alergie Gamaglobuline

Este bine știut că pe măsura creșterii gradului de civilizație un loc important printre bolile cu largă răspândire în patologia umană îl ocupă alergozele. Ținând seama de gradul de morbiditate ridicat, de implicațiile individuale și sociale legate de aceste îmbolnăviri, medicina modernă acordă o deosebită atenție tratamentului preventiv și curativ al bolilor alergice.

Odată cu dezvoltările cercetării în domeniul chimiei, în special al chimiei farmaceutice și al industriei de medicamente au crescut numărul și eficiența medicamentelor utilizate în tratamentul bolilor alergice. În cadrul acestor medicamente un loc important îl dețin astăzi, produșii de sinteză și produșii naturali, care intervin și mediază reacția imunologică de apărare a organismului față de agenții antigenici răspunzători de apariția bolilor și reacțiilor alergice. Plecând de la aceste realități, colectivul disciplinei noastre și-a propus să obțină un medicament anti-alergic, care să se adreseze terenului organismului sensibilizat la agenți alergeni și care să intervină în refacerea capacității imunologice de apărare a organismului bolnav.

Medicamentul realizat de noi are următoarea compoziție :

Gamaglobulină umană nespecifică 20 mg

Histamină clorhidrică 0,015 g

Tiosulfat de sodiu 30 mg

Produsul se condiționează sub formă liofilizată, în fiole de 2 ml. Conținutul unei fiole se dizolvă în 2 ml apă distilată sterilă și se administrează subcutanat.

După substanțele componente, am numit medicamentul Tiohistagaglobulină, iar prescurtat THG. El este sinonim cu preparatul Histaglobine.

Acțiunea terapeutică a THG se bazează pe proprietățile desensibilizante ale tiosulfatului de Na și pe stimularea genezei anticorpilor antialergici prin histamina și gamaglobulina aflate în asociație (2, 3, 6).

MATERIAL ȘI METODA

Pentru urmărirea acțiunii antialergice a THG, cercetările au fost orientate în două direcții: o grupă se referă la cercetări experimentale de farmacodinamie, iar altă grupă, la cercetări clinice.

În cercetările experimentale de farmacodinamie s-a urmărit influența THG asupra permeabilității capilare, acțiunea antiinflamatoare și acțiunea asupra culturilor de algă *Scenedesmus acutus* (6).

În cercetările clinice s-a urmărit acțiunea terapeutică a THG pe bolnavi alergici.

În prima grupă de cercetări experimentale, în care s-a urmărit acțiunea THG asupra permeabilității capilare la cobai, comparativ cu gamaglobulina nespecifică, rezultatele obținute arată că: la animalele martor, nesensibilizate, administrarea intradermică de THG și gamaglobulină în diferite concentrații nu a produs reacții locale congestive prin creșterea permeabilității capilare.

La animalele sensibilizate la plasma umană, administrarea intradermică de gamaglobulină nespecifică în diferite concentrații a produs reacții locale evidente de tip imun, caracterizate prin creșterea permeabilității capilare, urmate de congestie locală, în timp ce după administrarea de THG reacțiile locale de tip imun nu s-au produs.

Aceste rezultate scot în evidență că THG posedă proprietăți de desensibilizare la nivelul capilarelor, ceea ce vine în sprijinul acțiunii antialergice a medicamentului.

În cea de-a doua grupă de cercetări experimentale s-a urmărit pe șobolani acțiunea antiinflamatoare a THG, comparativ cu aspirina și fenilbutazona, prin metoda pletismografică a edemului labei induse cu caolin. Din aceste cercetări rezultă că: la animalele din lotul martor, reacția inflamatoare manifestată prin edem este întinsă și cuprinde întreaga labă. Media aritmetică a determinărilor efectuate corespunde la 0,68 mm³. La animalele tratate cu THG, aspirină și fenilbutazonă reacția antiinflamatoare este evidentă. Media aritmetică a determinărilor efectuate la THG și aspirină este egală și corespunde de 0,28 mm³, iar la fenilbutazonă este egală cu 0,23 mm³.

Faptul că acțiunea antiinflamatoare a THG este egală cu cea a aspirinei, justifică în parte și pe această cale acțiunea antialergică a medicamentului nostru.

În cea de-a treia grupă de cercetări experimentale s-a urmărit acțiunea THG asupra înmulțirii și maturării algei *Scenedesmus acutus*, în mediu de cultură, în diluții cuprinse între 1⁻⁷ și 7⁻². Rezultatele obținute după o perioadă de 19 zile, scot în evidență următoarele date: cu excepția diluțiilor de 2⁻⁶ și 1⁻⁵ de THG în mediul de cultură, toate celelalte diluții acționează inhibitor asupra algei, direct propor-

țional cu concentrația medicamentului. Semnificativ apare faptul că la diluția de 2^{-6} și 1^{-5} THG între 28 și 49 de zile de cultură, se remarcă un efect stimulator asupra înmulțirii și maturării algei *Scenedesmus acutus*. Acțiunea stimulatorie intensă, în special la diluția de 2^{-6} THG

Tabelul I

Acțiunea terapeutică a THG în unele boli alergice

Nr. crt.	Denumirea bolii	Nr. cazurilor tratate	Adulți		Copii		Cazuri					
			B	F	B	F	Vindicate		Ameliorate		Neinfluențate	
							nume-ric	%	nume-ric	%	nume-ric	%
1	Conjunctivită alergică	1	—	4	—	—	1	100	—	—	—	—
2	Iridociclită	1	—	—	—	—	—	—	1	100	—	—
3	Rinită vasomotorie	12	5	7	—	—	4	33,33	7	58,33	1	8,33
4	Bronșită alergică	12	4	3	3	2	8	66,66	4	33,33	—	—
5	Astm bronșic alergic	127	30	26	50	21	20	15,74	87	68,56	20	15,74
6	Alergie cutanată	60	8	37	8	7	11	18,33	47	78,33	2	3,33
7	Migrenă	2	—	2	—	—	—	—	—	—	2	100
Total cazuri tratate		215	47	77	61	30	44	20,86	146	67,90	25	11,62

o considerăm practic deosebit de importantă. Această cantitate de medicament poate fi utilizată pentru stimularea culturilor de algă și obținerea unor randamente crescute de biomasă celulară. Extrapolând aceste rezultate în sprijinul acțiunii antialergice a THG, pare posibilă cel puțin teoretic stimularea funcțiilor celulare imunocompetente.

În cercetările clinice, am urmărit acțiunea terapeutică a THG pe un număr de 215 bolnavi alergici. Rezultatele obținute se pot vedea în tabelul I.

Paralel cu urmărirea modificărilor simptomatologiei clinice a bolnavilor alergici tratați, dintre probele de laborator clinic s-a aplicat la unii bolnavi testul latex cu histamină socotit drept cel mai semnificativ pentru a cunoaște capacitatea histaminopexică a plasmei sanguine înainte și după tratamentul cu THG. Rezultatele înregistrate nu au fost concludente, deoarece în unele cazuri titrul histaminei plasmatice nu s-a modificat, în alte cazuri a scăzut sau, din contră, a crescut.

Din aprecierea rezultatelor clinice, în cele trei variante înscrise în tabelul I și care se referă la o cazuistică urmărită pe o perioadă de trei ani, se desprinde evident valoarea terapeutică și perspectiva incurajatoare de introducere în practica terapeutică a THG în tratamentul bolilor alergice.

CONCLUZII

Din cercetările experimentale de farmacodinamie privind acțiunea asupra permeabilității capilare, acțiunea antiinflamatoare și acțiunea asupra algei *Scenedesmus acutus* pe de-o parte, și pe de altă parte din cercetările clinice în care s-a urmărit acțiunea terapeutică a THG în unele boli alergice, rezultă că preparatul este eficient și că medicamen-

tul realizat de noi îmbogățește arsenalul terapeutic existent. Utilizarea clinică în continuare va stabili, în viitor, poziția pe care o merită să o ocupe în cadrul medicamentelor antialergice din țara noastră.

BIBLIOGRAFIE

1. BUTTLE G. A., AREY P. F. O., HOWARD E. M., KELLETT D. N. — *Nature (Lond.)*, 1957, 178, 629.
2. GAVRILESCU N., MUREȘAN D., POFA V. — Alergia fiziopatologie, diagnostic, tratament, Ed. medicală, București 1966.
3. KNOLL J. — Gyogyszertan 2 kötet negyedik átdolgozott kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1976.
4. POP-PETRIȘOR CARMEN — Farmacologia imunoglobulinelor, Lucrare de diplomă, I.M.F., Cluj-Napoca, 1976.
5. POP Ș., ARUȘTEI VIORICA — Alga *Scenedesmus acutus* utilizată ca test fitofarmacodinamic, *Natura*, seria Biologie, 1970, 4, 73—74.
6. POP S., KORY M., TOMUȘ C., ARUȘTEI VIORICA, POP-PETRIȘOR CARMEN — THG un produs biologic natural obținut din singe uman, Comunicate la a XIV-a Sesiune științifică a cadrelor didactice, I.M.F., Cluj-Napoca, 4.XII.1976.

Articol intrat în redacție la 14.IV.1977

Indicele de clasificare : 616—056.3—085.375

SUMMARY

S. Pop, M. Kory, C. Tomuș, Viorica Aruștei, Carmen Petrișor — FOLLOW-UP OF THE THERAPEUTICAL ACTION OF THG

The therapeutical action in allergic diseases of THG — thiohistagammaglobulin — was followed up, its anti-allergic action being assessed by experimental, pharmacodynamic and clinical investigations. The effect of THG on capillary permeability was studied experimentally in the guinea pig, its antiinflammatory action was investigated comparatively with aspirin and phenylbutazone in white rats and its action against the alga *Scenedesmus acutus* in laboratory cultures. In the clinic THG was administered to 215 allergic patients (124 adults and 91 children).

The experimental investigations supplied evidence of some of the mechanisms of action of THG and the clinical researches showed the therapeutical value of the drug in the allergic diseases studied. The results prove that THG may occupy an important place in the therapeutical arsenal used in allergic diseases.

РЕЗЮМЕ

С. Поп, М. Кори, К. Томуш, Виорика Аруштей, Кармен Петришор — НАБЛЮДЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТИОГИСТАГАММАГЛОБУЛИНА (ТГГ)

Авторы исследовали терапевтическую ценность нового лекарства средства, названного на основании его элементарных компонентов — Тиогистагмаглобулином (ТГГ).

Оценка антиаллергического действия этого препарата производилась на основании результатов экспериментальных и клинических фармакодинамических исследований. В рамках экспериментальных исследований изучалось действие препарата на капиллярную проницаемость у морских свинок, его действие по сравнению с аспирином и фенилбутазоном на белых крысах и действие на водоросли *Scenedesmus acutus* в лабораторных культурах. При клинических исследованиях изучалось терапевтическое действие этого препарата на 215 аллергических больных: 124 взрослых и 91 — детей.

Экспериментальные исследования подчеркнули некоторые механизмы действия препарата, а при клинических исследованиях была отмечена терапевтическая его ценность при аллергических заболеваниях. Авторы на основании произведенных исследований указывают, что Тиогистагмаглобулин может занять важное место в существующем терапевтическом арсенале лечения аллергических заболеваний.

Separarea și determinarea unor amine alifaticе din atmosfere industriale

I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, Angela Voicu

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Studiul se referă la captarea aminelor alifaticе inferioare în soluție clorhidrică, urmată de separarea electroforetică și cromatografică și evidențierea spoturilor de amine primare și secundare.

*Amine
Cromatografie
Electroforeză*

Separarea și determinarea aminelor alifaticе inferioare din amestec din atmosfere industriale este o problemă importantă din punct de vedere toxicologic. Obișnuit, amestecul acestora este determinat global acidimetric sau colorimetric, în urma acțiunii în soluție cu sulfura de carbon și o sare de cupru. Aceste metode, în cazul amestecurilor, nu permit cunoașterea proporției fiecărui component în parte.

Din motivul arătat, dar mai ales pentru stabilirea valorilor limită de siguranță pentru atmosfere industriale, ne-am preocupat de elaborarea unei metodologii prin care să se realizeze, în primul rînd, separarea aminelor și, pe cît posibil, determinarea lor prin densitometrie.

Este menționată comportarea electroforetică a monoaminelor și diaminelor, prin folosirea variațiilor schimbători de ioni și a acidului clorhidric ca electrolit, identificarea efectuîndu-se cu 1% ninhidrină în piridină-acid acetic 5 : 1 (1).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Recoltarea aminelor alifaticе inferioare (mono- și dimetilamina, dietilamina, izopropilamina) din aer se realizează prin captarea lor în soluție de acid clorhidric 0,01 N. Sub formă de clorhidrați, ele pot fi separate electroforetic folosind ca suport hîrtia Whatman nr. 2, iar ca electrolit o soluție diluată aceto-formică (14,5 ml acid acetic glacial, 2 ml acid formic 80% și apă distilată ad 1000 ml), avînd pH-ul = 5,5—6,0 și care a fost folosită de unii autori, sub formă concentrată, pentru electroforeza aminoacizilor (2). S-a operat cu un redresor de curent continuu, avînd 320 V/60 mA la borne.

Aminele alifaticе luate în studiu avînd greutatea moleculară relativ diferențiată și aceeași sarcină electrică, aceasta ne-a permis să obținem o separare satisfăcătoare pentru funcționarea aparatului timp de 40 de minute.

Pentru evidențierea spoturilor separate ale aminelor primare se folosește Ninhidrina în concentrații diferite, în etanol sau butanol, avînd adăus de acid acetic, asociate sau nu cu acetat de cadmiu. Colorațiile apar după un timp, sau mai repede prin încălzirea electroforegramelor în etuvă, la 60°C.

Deoarece în operațiunile care au loc hîrtia este manipulată cu mîna liberă și pentru ca aminoacizii și proteinele provenite de pe mîinile operatorului să nu influențeze, s-a aplicat cu succes soluția de ninhidrină cu acetat de cadmiu (3), avînd următoarea compoziție :

Ninhidrină 0,2 g

Acetat de cadmiu 0,5 g

Acid acetic glacial 2 ml

Etanol ad 100 ml

Folosind pentru localizarea spoturilor un amestec de 3 ml din soluția de ninhidrină și de 1 ml soluție metanolică de tionină (0,1% tionină, din care 5 ml se diluează cu metanol la 50 ml), s-a reușit să se pună în evidență și aminele secundare, toate avînd o colorație roșie-portocalie. Limita de sensibilitate este de 0,002 mg.

Operînd în condițiile indicate mai sus, s-au obținut următoarele distanțe de migrare :

Metilamina 112 mm

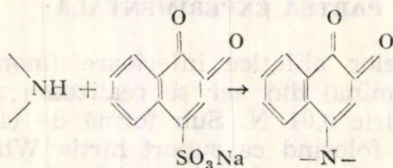
Dimetilamina 94 mm

Dietilamina 73 mm

Izopropilamina 69 mm

Evidențierea aminelor alifaticе primare se poate face și cu soluția alcalină de naftochinon-1, 2-sulfonat (4) de sodiu. Metilamina dă un spot albastru-azuriu și dimetilamina un spot roșu-portocaliu, colorații care apar repede și au stabilitate în timp ; limita de sensibilitate este de 0,002 mg substanță. Reactivul folosit este constituit din 5% naftochinon-1, 2-sulfonat de sodiu și 5% carbonat de sodiu (3) pe care l-am folosit în volume egale. În condițiile noastre de lucru, dietilamina și izopropilamina nu reacționează cu acest reactiv, deși se menționează că reacționează cu alcoilamine primare și secundare (8, 9) prin formarea unei N-amino-chinone colorate.

În reacția care se produce între amină și reactiv are loc substituirea grupului sulfonic (5).

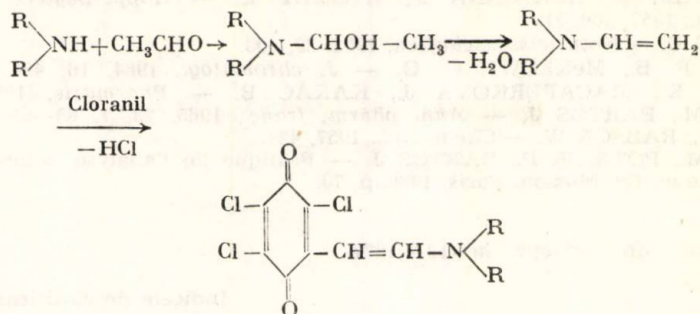


Pentru localizarea aminelor secundare s-a făcut uz de soluția 5 g nitroprusiat de sodiu în 10% acetaldehidă (6) pe care am folosit-o în volum egal cu 2% carbonat de sodiu. Apar relativ repede spoturi colorate în violaceu ale dietilaminei, nu însă ale dimetilaminei.

Folosirea pentru localizarea spoturilor de amine a soluțiilor în dioxan de 1% cloranal și 5% acetaldehidă, în volume egale, permite

identificarea a 0,002 mg de amină. Ca și cu reactivul ninhidrină-tionină, se pot vizualiza aminele separate electroforetic sau cromatografic.

Prin acțiunea unei amine și a acetaldehidei asupra cloranilului se formează o chinonă colorată prin intermediul unei enamine (7) :



O pulverizare ulterioară cu 20% carbonat de sodiu duce la decolorarea spoturilor și accentuarea fondului electroforegramei; limita de sensibilitate este de 0,002 mg amină.

Determinarea prin densitometrie, folosindu-se aparatul ERI-65 Carl Zeiss, permite obținerea unor rezultate bune când spoturile obținute au o arie mică și sînt bine conturate, de o intensitate corespunzătoare. Rezultate mai bune se obțin în cazul cromatogramelor decît al electroforegramelor, la acestea din urmă spotul fiind mai răspîndit ca arie.

Separarea prin cromatografie pe hîrtie a clorhidraților de amine alifatiche s-a realizat în condiții bune, prin folosirea sistemului n-butanol-acid formic 80% — apă (30 : 10 : 10) (I) cît și prin sistemul n-butanol-acid acetic-apă (5 : 1 : 4) (II) și pulverizarea cu soluție de ninhidrină-tionină. S-au obținut următoarele rezultate :

Amină	R _f (I)	R _f (II)
Metilamina	0,33 — 0,35	0,23
Dimetilamina	0,41 — 0,42	0,78
Dietilamina	0,72 — 0,73	0,62
Izopropilamina	0,63 — 0,65	0,73

CONCLUZII

Din lucrare se desprind următoarele :

1. Aminele alifatiche inferioare în soluție clorhidrică pot fi separate electroforetic, folosindu-se ca electrolit o soluție diluată de acid acetic și acid formic.

2. Comparativ cu cromatografia pe hîrtie, tehnica electroforetică necesită un timp relativ scurt, dă o separare satisfăcătoare și vizualizarea spoturilor se face cu un singur reactiv pentru aminele primare și cele secundare.

3. Reactivul elaborat de noi prezintă un deosebit avantaj pentru localizarea substanțelor separate.

4. Determinarea densitometrică se aplică mai bine pe cromatograme unde spoturile au o suprafață mai restrînsă, decît pe electroforegrame.

BIBLIOGRAFIE

1. LEPRI L., DESIDERI P. G., COAS V. — *J. Chromatog.*, 1972, 64, 271 ; 1973, 79, 129—137.
2. GUPTA MEERA, AGARWAL K. N. — *Indian J. med. Sci.*, 1972, 26, 3, 153.
3. NARROLIER J., HEILMANN J., WATZKE E. — *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.*, 1957, 309, 219.
4. MÜTING D. — *Naturwissenschaften*, 1952, 39, 303.
5. SMYTH R. B., McKEOWN G. G. — *J. chromatog.*, 1964, 16, 454.
6. MACEK K., MACAPERKOVÁ J., KAKÁČ B. — *Pharmazie*, 1956, 11, 533.
7. FESEZ M., BARTOS J. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, 23, 1, 65—66.
8. BLAU K., RABSON W. — *Chem. Ind.*, 1957, 424.
9. PESEZ M., POTRIER P., BARTOS J. — *Pratique de l'analyse organique colorimetric*, Ed. Masson, Paris, 1966, p. 70.

Articol intrat în redacție la 12.V.1977

Indicele de clasificare : 542.951.5

SUMMARY

I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, Angela Voicu — DETERMINATION OF SOME ALIPHATIC AMINES SEPARATED FROM INDUSTRIAL ATMOSPHERE

The study refers to the uptake of inferior aliphatic amines in a hydrochloric solution, followed by electrophoretic and chromatographic separation and evidencing of the primary and secondary amine spots.

РЕЗЮМЕ

И. Попа, Т. Стан, Л. Армășеску, Еуджениа Штефăнеску, Анджела Войку — ОТДЕЛЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ СОДЕРЖАЩИХСЯ В ИНДУСТРИАЛЬНОЙ АТМОСФЕРЕ

Авторы отбирали пробы из атмосферы для отделения алифатических низших аминов в растворах соляной кислоты с последующим их электрофоретическим и хроматографическим отделением и определением Spot-ов первичных и вторичных аминов.

Studiul biodisponibilității clorhidratului de tiamină din sisteme lichide *

Adriana Popovici, Veronica Lungu, I. Papp, Maria Rogoșcă

Laboratorul de tehnică farmaceutică, I.M.F., Tg. Mureș

REZUMAT

S-a studiat modificarea constantei vitezei de transfer a tiaminei în prezența altor vitamine hidrosolubile, în prezența unor cantități diferite de tween (0,125—0,25—0,50—1%) și a unor substanțe auxiliare, în sisteme lichide apoase. Se observă o diminuare a transferului în prezența vitaminei C și o mărire în prezența riboflavinei și piridoxinei. Tween-ul în concentrație sub 1% produce o diminuare a difuzibilității tiaminei. Se obțin valori mai mici față de martor în cazul asocierii cu cisteină, zaharoză și sorbitol, valori egale în prezența nipaginului și valori crescute în sistemele binare cu glucoză.

Unele modificări ale structurii solventului în prezența substanțelor auxiliare sau a interacțiunilor substanțelor asociate ar putea explica abaterile valorilor experimentale ale constantelor vitezei de transfer, față de cele calculate.

Thiaminum hydrochloricum
Vitamina B

Necesitatea stabilizării chimice și biologice a preparatelor lichide polivitaminatate creează posibilități multiple de interacțiune a componentelor amintite.

Ristea și colab. (16, 17), studiind interacțiunea tiaminei cu acidul ascorbic prin măsurători potențimetrice, relevă formarea unei combinații complexe stabile numai în mediu acid ($\text{pH} = 4-6$), în raport molar 1 tiamină : 1 acid ascorbic, a cărei constantă de formare este $K_1 = 4,51 \cdot 10^7$.

Metoda polarografică utilizată în studiul posibilelor interacțiuni ale vitaminelor în preparate polivitaminatate atestă existența unor interacțiuni slabe ale vitaminelor B_2 și C în raport molar 1 : 1, conducând la produși instabili, predominând interacțiunile cu solventul. Creșterea concentrației vitaminei B_2 în funcție de concentrația nicotinamidei și de timp dovedește interacțiunea lor mutuală (20). Studiul polarografic al sistemului binar tiamină + acid ascorbic indică o interacțiune relativ slabă, conturând posibilitatea formării unui produs în raport molar 1 : 1 (20), confirmat prin determinări potențimetrice (16) și interferometrice (10). Prin metoda interferometrică se constată la asocieri în sisteme

* Lucrare comunicată la U.S.S.M., Filiala Tg. Mureș, Secția de farmacie, în ședința din 11.V.1977.

binare posibilitatea unor interacțiuni slabe în asocierile B_1/C (1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4 ; B_2/C (1 : 2), PP/C (1 : 1), B_1/B_2 (1 : 3), B_2/PP (1 : 1, 1 : 2) (10).

Stabilizanți de tipul clorhidratului de L-cisteină, în sisteme lichide conținând clorhidrat de tiamină, pot interacționa formînd un complex în raport molar 1 tiamină : 1 cisteină, a cărei constantă medie de formare este $K = 2,40 \cdot 10^3$ (18).

Guttman și Brooke (4) pun în evidență interacțiunea vitaminei PP cu acidul ascorbic, evidențiată prin formarea unui complex în raport de 1 : 1 la $pH = 3,8$, posibil prin legătura ionului ascorbat cu caracterul cationic al nicotinamidei, prin transferul de sarcină pozitivă, pe baza proprietății nicotinamidei de a reacționa ca acceptor de electroni.

Adiția în sisteme compuse polivitaminat de a unor substanțe macromoleculare oferă ocazii suplimentare de interacțiune (3). Studiind transferul unor vitamine hidrosolubile prin membrana semipermeabilă, se constată o scădere cu 26% a difuzibilității vitaminei C în prezența clorhidratului de tiamină și a carboximetilcelulozei sodice (0,05—0,30%) (12). Constanta vitezei de transfer nu se modifică în prezența sistemelor binare ale vitaminelor hidrosolubile, fiind favorizată de un pH alcalin ($pH=8$).

Unele investigații efectuate *in vitro* atestă modificarea transferului substanțelor active în prezența macromoleculor, fie datorită unei creșteri a vîscozității soluției, fie unei posibile interacțiuni cu substanțele active sau a unei schimbări a proprietăților interfaciale (2). Tiamina clorhidrică în soluții apoase poate să prezinte asocieri moleculare (11). Ionescu-Stoian și colab. (5) constată o micșorare a R_f -ului tiaminei în prezența polisorbatilor, în concentrații de 0,5—1,0%, ceea ce ar putea presupune existența unui complex care se găsește în echilibru cu substanța liberă.

Deoarece în sisteme lichide vitaminat pentru uz oral se impune asocierea *tween*-ului ca solubilizant al vitaminelor A, D₃, E cu celelalte vitamine și substanțe auxiliare, ne-am propus să urmărim transferul vitaminei B_1 în prezența altor substanțe asociate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea a vizat următoarele obiective :

a) Studiul interacțiunii vitaminei B_1 0,02% cu alte vitamine hidrosolubile : B_2 0,02%, B_6 0,01%, C 1%, în sisteme binare urmărită prin dinamica vitezei de transfer.

b) Influența unor substanțe macromoleculare de tipul esterilor și eterilor de sorbitan în funcție de concentrație, asupra transferului tiaminei clorhidrice (0,12, 0,25, 0,50, 1,0% *tween* 80).

c) Efectul unor substanțe auxiliare :

- stabilizanți : clorhidrat de cisteină 0,15% ;
- conservanți : nipagin 0,10% ;
- edulcoranți : sorbitol 10%, glucoză și zaharoză cîte 30%, asupra modificării vitezei de transfer a tiaminei clorhidrice 0,02% în sisteme binare.

S-a determinat viteza de transfer și dinamica transferului tiaminei clorhidrice prin metoda dializei, efectuată cu membrană semipermeabilă, la temperatura camerei, pe o durată de 5 ore, prin prelevarea soluțiilor la 1 oră, 3 ore, 5 ore și determinarea spectrofotometrică bazată

pe reacția de diazotare a tiaminei (13, 21). Determinările s-au efectuat cu aparatul „Spekol“ la $\lambda = 530$ nm, în cuve de 1 cm, și apă distilată ca soluție martor.

Rezultatele sînt exprimate cantitativ (mg tiamină clorhidrică) și procentual, reprezentînd media a trei determinări. Sistemele studiate au fost caracterizate prin constanta vitezei de transfer (K), iar abaterea de la valoarea medie a fiecărei determinări a fost calculată pentru o probabilitate de $P = 5\%$.

S-a luat în considerare modificarea vîscozității soluțiilor (apreciată cu viscozimetrul H  ppler, la temperatura camerei) fa   de martor (soluție 0,02% de clorhidrat de tiamină)   n calcularea transportului prin membrană și s-au evaluat diferen  ele dintre transferul calculat și cel experimental.

Rezultatele sînt consemnate în tabelele I, II, III, IV și în figurile 1, 2, 3 și 4.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Observ  nd cedarea vitaminei B_1 în prezența celorlalte vitamine, se constată o diminuare a transferului, mai accentuată după 5 ore în asocierie cu acid ascorbic (18,62%), fa   de soluția cu vitamina B_1 (24,51%) și o cedare mărită fa   de martor la sistemele tiamină hidroclorică + B_2 ; tiamină hidroclorică + B_6 (fig. 1, tabelul I).

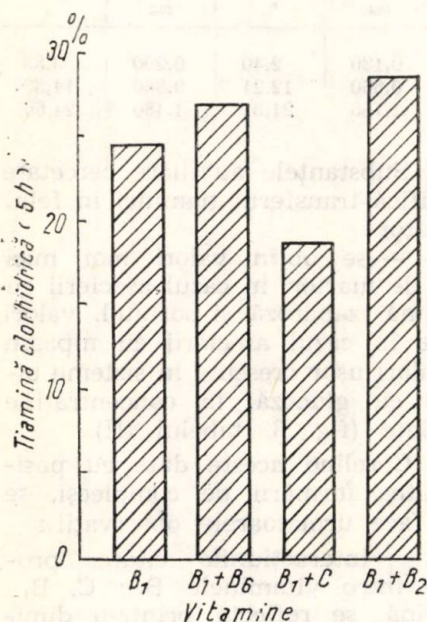


Fig. 1 — Cantitatea totală de clorhidrat de tiamină cedată din soluții con  in  nd diferite vitamine hidrosolubile.

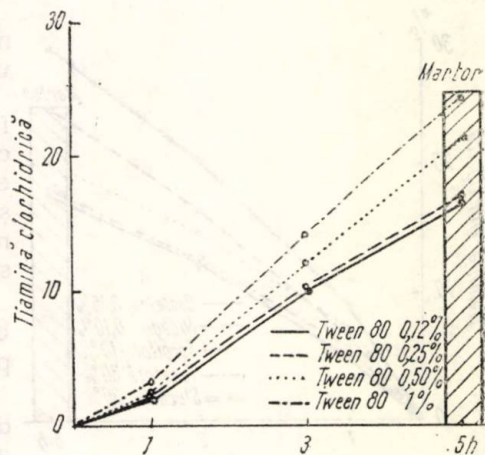


Fig. 2 — Influența tween-ului (0,12—1%) asupra transferului clorhidratului de tiamină din soluții.

Adaosul unor substan  e macromoleculare de tip *tween*   n soluții apoase diminuează considerabil transferul prin membrană, invers propor  ional cu scăderea concentra  iei în *tween*. Fa   de soluția martor, lipsită

de *tween* (24,51⁰/₀), se constată o scădere de 23⁰/₀ tiamină clorhidrică cedată, în prezența de 0,125⁰/₀ *tween*. Valorile se apropie de martor prin creșterea concentrației de *tween* la 1⁰/₀, de unde reiese utilitatea acestui tip de agent tensioactiv peste 1⁰/₀ (fig. 2, tabelul II). Reiese efectul de scădere a cedării în prezența *tween*-ului sub 1⁰/₀.

Tabelul I

Dinamica vitezei de transfer a clorhidratului de tiamină

T (ore)	Vitamina B ₁ + alte vitamine							
	B ₁		B ₁ + B ₆		B ₁ + C		B ₁ + B ₂	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	0,320	4,46	0,350	5,14	0,193	3,33	0,315	4,98
2	1,045	14,57	1,110	16,36	0,793	13,69	1,110	17,54
5	1,722	24,51	1,830	26,87	1,080	18,62	1,805	28,52

Tabelul II

T (ore)	Vitamina B ₁ + <i>tween</i> 80							
	B ₁ + 0,125% tw		B ₁ + 0,25% tw		B ₁ + 0,50% tw		B ₁ + 1,00% tw	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	0,100	1,99	0,126	2,20	0,130	2,40	0,200	3,33
3	0,500	9,95	0,556	9,71	0,660	12,21	0,860	14,33
5	0,830	16,51	0,976	14,04	1,155	21,37	1,480	24,66

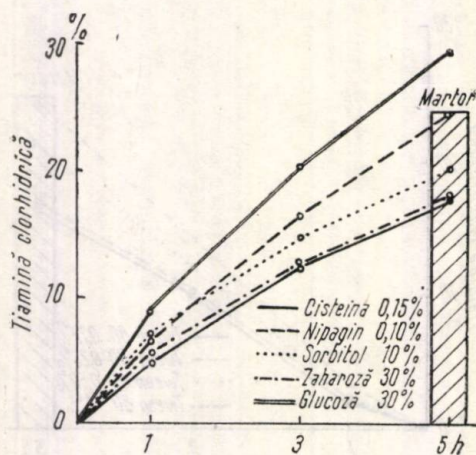


Fig. 3 — Acțiunea unor substanțe auxiliare asupra cantității de clorhidrat de tiamină eliberată din soluții.

Substanțele auxiliare cercetate modifică transferul tiaminei în felul următor :

— se obțin valori mai mici față de martor, în cazul asocierii cu cisteină, zaharoză și sorbitol, valori egale în cazul asocierii cu nipagin și valori ușor crescute în sisteme binare cu glucoză, în concentrațiile studiate (fig. 3, tabelul III).

Corelînd aceste date cu posibilitatea formării de complecși, se pot face următoarele observații :

— interacțiunile citate, produse între vitaminele B₁ ; C, B₁ : cisteină, se reflectă printr-o diminuare a cedării tiaminei ;

— în asocierile B₁ : B₂, B₁ : glucoză unde se semnalează de ase-

menea formarea de combinații complexe, cedarea tiaminei este crescută comparativ cu martorul ;

— conservanții nu deranjează cedarea, iar sorbitolul și zaharoza conduc la valori mai scăzute.

T (ore)	Vitamina B ₁ + substanțe auxiliare									
	B ₁ + cisteină		B ₁ + nipagin		B ₁ + sorbitol		B ₁ + zaharoză		B ₁ + glucoză	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	0,250	4,85	0,345	6,69	0,360	7,20	0,295	0,72	0,450	8,86
3	0,640	12,42	0,855	16,59	0,740	14,80	0,660	12,80	1,030	20,28
5	0,915	17,75	1,270	24,64	1,005	20,10	0,945	18,35	1,495	29,44

Viscozitatea soluției de tiamină nu este schimbată semnificativ de prezența vitaminelor, a *tween*-ului 80, a cisteinei și a nipaginului în concentrațiile aplicate. Deci, nu ar trebui să apară modificări semnificative nici în transportul de tiamină (modificarea transferului % calculată). În realitate se observă o ușoară tendință de creștere a transferului în prezența de B₆ și o scădere în prezența vitaminei C și a *tween*-ului (fig. 4, tabelul IV).

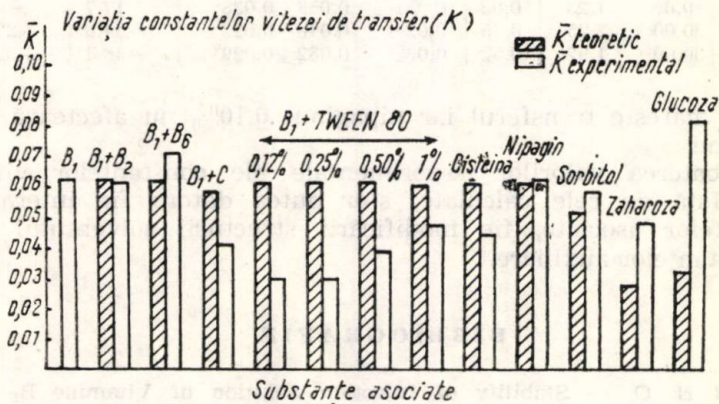


Fig. 4 — Variația constantei vitezei de transfer k (h^{-1}) a clorhidratului de tiamină din sisteme lichide conținând diferite substanțe auxiliare.

Sorbitolul 10% și zaharoza 30%, deși dau soluții mai viscoase, transferul tiaminei nu este afectat în măsura în care s-ar putea aștepta, pe baza viscozității.

Surprinzător este faptul că transferul tiaminei se face mai rapid din soluția de glucoză 30% decât din apă pură, cu toată viscozitatea acestei soluții.

CONCLUZII

1. Transferul vitaminei B₁ este diminuat în asocierea sa cu acidul ascorbic, nu se modifică în prezența piridoxinei și este puțin crescut în prezența riboflavinei.

2. *Tween*-ul 80 în soluții apoase, în concentrații de pînă la 1% diminuează considerabil transferul vitaminei B₁.

3. Substanțele auxiliare se comportă astfel: cisteina 0,15%, sorbitolul 10% și zaharoza 30% diminuează transferul vitaminei B₁; glu-

Variația transferului tiaminei (10^{-3} M/1) la asocierea cu diferite substanțe

Substanța asociată	C %	η (cP) față de M	$\eta - 1$ rel.	k(h-1) calculată	k(h-1) experimentală	Modificarea transferului % calculată	Modificarea transferului % experimentală	Variația Δ tr. %
Martor M	—	1,02	1,00	—	$0,062 \pm 0,016$	—	—	—
Vitamina B ₂	0,02	1,02	1,00	0,062	$0,061 \pm 0,021$	—	-1,6	-1,6
Vitamina B ₃	0,01	1,02	1,00	0,062	$0,071 \pm 0,017$	—	+14,5	+14,5
Vitamina C	1,00	1,09	0,94	0,058	$0,041 \pm 0,019$	-6,4	-33,9	-27,5
Tween 80	0,125	1,03	0,99	0,061	$0,030 \pm 0,022$	-1,6	-51,6	-50,0
„	0,25	1,03	0,99	0,061	$0,030 \pm 0,019$	-1,6	-51,6	-50,0
„	0,50	1,04	0,98	0,061	$0,039 \pm 0,036$	-1,6	-37,1	-35,5
„	1,00	1,05	0,97	0,060	$0,047 \pm 0,029$	-3,2	-24,2	-21,0
Cisteină	0,15	1,03	0,99	0,061	$0,044 \pm 0,013$	-1,6	-29,0	-27,4
Nipagin	0,10	1,03	0,99	0,061	$0,062 \pm 0,016$	-1,6	—	+1,6
Sorbitol	10,00	1,23	0,83	0,051	$0,058 \pm 0,038$	-17,7	-6,4	+11,3
Zaharoză	30,00	2,25	0,45	0,028	$0,048 \pm 0,023$	-54,8	-22,6	+32,2
Glucoză	30,00	1,97	0,52	0,032	$0,082 \pm 0,029$	-48,4	+32,2	+80,6

coza 30% mărește transferul iar nipaginul 0,10% nu afectează procesul de difuziune.

4. Abaterea valorilor experimentale ale constantelor vitezei de transfer, față de cele calculate, s-ar putea datora fie interacțiunilor componentelor asociate, fie modificării structurii solventului în prezența substanțelor auxiliare.

BIBLIOGRAFIE

1. AMMAR H. O. — Stability of Injection Solution of Vitamine B₁ (Part 2), *Pharmazie*, 1976, 6.
2. BLOCK L. H., LAMY P. P. — The role of macromolecules in the depression of drug transfer, *Pharm. Acta. Helv.*, 1969, 44, 44—53.
3. GRECU I., CUREA ELENA — Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamentoase, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
4. GUTTMAN BROOKE — Interacțiunea vitaminei PP cu acidul ascorbic, *J. pharm. Sci.*, 1963, 52, 941, ref. în *Farmacia (Buc.)*, 1965, 703.
5. IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E., MIHĂILESCU FLORICA, IONICĂ VERA — Interacțiunea excipienților cu medicamentele, Nota V. Comportarea cromatografică a citorva substanțe medicamentoase în prezența agenților macromoleculari neionici, *Farmacia (Buc.)*, 1970, XVIII, 3, 143.
6. IOZAN M., SZÁSZ GY. — Riboflavin mellett redukciós bomlástermékek meghatározása polarografiás módszerrel, *Gyógyszerészet*, 1974, 3, 111.
7. ISMAIEL SAAD A., EMAD A., ISMAIEL — A study on Syrup containing Ascorbic Acid and B Complex vitamins, *Pharmazie*, 1975, 1, 59.
8. LEUCUȚA S., HONDOR A. — Cercetări asupra stabilității clorhidratului de tiamină în soluții oftalmice apoase *Practica farm.*, 1973, II, 161.
9. MÖHRLE H., TENEZER J. — Die Protonierrung von Vitamine B₁ *Pharm. Acta Helv.*, 1973, 8, 9, 489.

10. PAPP I., POPOVICI ADRIANA, ROGOȘCA MARIA, ARON ANA — Aplicarea interferometriei, conductometriei și a spectrografiei IR la studiul interacțiunilor între vitamine hidrosolubile, *Rev. med.*, 1976, XXII, 2, 168.
11. PAPP I., OLARIU M., OFRIȘOR I., POPOVICI ADRIANA, LUNGU VERONICA — Studiul interacțiunii vitaminelor în soluții apoase. Nota II. Asocieri moleculare în soluția de tiamină hidroclică evidențiate prin difuzia luminii, Comunicare la U.S.S.M., aprilie, 1977, Tg. Mureș.
12. POPOVICI ADRIANA, PAPP I., ROGOȘCA MARIA, ARON ANA — Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile în prezența unor substanțe auxiliare, Comunicare la U.S.S.M., aprilie 1977, Tg. Mureș.
13. POPOVICI ADRIANA, PIRCIU VALERIA, KOVÁCS A. — Studiul conservării și cedării vitaminelor din complexul B din diferite geluri, *Farmacia (Buc.)*, 1975, XXIII, 4, 205.
14. POPOVICI ADRIANA, RISTEA I., TÖKÉS B., PAPP I., ROGOȘCA MARIA, SUCIU GABRIELA, DUDUTZ GYÖNGYI — Cercetări în vederea realizării unor preparate farmaceutice polivitaminat, Comunicare la U.S.S.M., 4.IV.1976, Tg. Mureș.
15. POPESCU C., BRĂILEANU C. — Îndreptar farmaceutic, Ed. medicală, București, 1976.
16. RISTEA I., MÁSZNIK ANIKO — Studiu fizico-chimic al interacțiunii între tiamină și acid ascorbic, Comunicare la U.S.S.M., mai 1976, Tg. Mureș.
17. RISTEA I. — Studiul fizico-chimic al interacțiunii tiaminei cu acidul ascorbic și cu unii poliooli, Simpozionul „Interacțiunii medicamentoase”, mai, 1976, Cluj-Napoca.
18. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, DUDUTZ GYÖNGYI — Studii asupra compatibilității vitaminei B₁ cu cisteina în sisteme lichide, *Rev. medicală*, 1977, 1.
19. SALEK A. M. — Stabilite of Riboflavin in solubilized systems, *Pharmazie*, 1974, 7, 474.
20. TÖKÉS B., SUCIU GABRIELA — Unele aspecte ale cercetării interacțiunilor dintre vitamine prin metoda polarografică, Simpozionul interacțiuni medicamentoase, mai, 1976, Cluj-Napoca.
21. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.

Articol intrat în redacție la 4.X.1977

Indicele de clasificare : 615.356 B1

SUMMARY

Adriana Popovici, Veronica Lungu, I. Papp, Maria Rogoșcă — STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF THIAMINE HYDROCHLORATE IN FLUID SYSTEMS

A study was carried out on changes in the constant of thiamine transfer velocity in the presence of some hydrosoluble vitamins, in the presence of different amounts of tween (0.125, 0.25, 0.50, 1%) and some auxilliary substances in aqueous fluid systems. The transfer was diminished in the presence of vitamin C and increased in the presence of riboflavin and pyridoxin. Tween in concentrations of less than 1% lowers the diffusibility of thiamine. Comparatively lower values than those of the control were obtained in case of association with cysteine, saccharose and sorbitol, equal values in the presence of nipagin and increased values in the binary systems with glucose.

Certain changes in the structure of the solvent in the presence of auxilliary substances or interactions of the associated substances might explain the deviations from the experimental values of the transfer velocity constants as compared to the calculated ones.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, Вероника Лунгу, И. Папп, Мария Рогошкэ — ИССЛЕДОВАНИЕ
БИОРАСПОЛАГАЕМОСТИ ХЛОРИДРАТА ТИАМИНА В ЖИДКИХ СИСТЕМАХ

Авторы исследовали константы скорости передачи тиамина в присутствии других водорастворимых витаминов, в присутствии различных количеств tween-a (0, 125—0,025—0.50—1%), а также некоторых вспомогательных веществ — в системах водянистых жидкостей. Было отмечено снижение передачи в присутствии тиамина С и повышение ее в присутствии рибофлавина и пиридоксина. Tween при концентрации меньше 1% вызывает снижение диффузии тиамина: получаются значения меньшие по сравнению с контрольными, в случае сочетания с цистеином, сахарозой и сорбитом; одинаковые значения — в присутствии нипагина и повышенные значения в бинарных системах с глюкозой.

Некоторыми изменениями структуры растворителя в присутствии вспомогательных веществ или же взаимоотношения сочетанных веществ можно объяснить отклонения экспериментальных значений констант скорости передачи по сравнению с вычисленными значениями.

Cercetări cromatografice asupra alcaloizilor din lujerii unor specii din familia *Berberidaceae*

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Dorina Runcan-Egri

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

Autorii studiază componentele alcaloidice pentru prima dată în lujerii celor 25 de specii de *Berberis* cultivate în Grădina botanică din Cluj-Napoca.

Ei au stabilit că lujerii de 2 săptămâni conțin, pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină, palmatină și alcaloizi protoberberinici cu funcții fenolice și alcaloizi aporfinici.

De asemenea, autorii consideră că spoturile cu $R_f = 0,90-0,96$ relevate pe cromatograme nu corespund unor alcaloizi definitiv formați, ci unor produși intermediari, în biosinteza alcaloizilor existenți în scoarțe.

Studiul organelor tinere al diverselor specii de *Berberis* ar putea prezenta o importanță deosebită prin utilizarea lor în terapie, în aceleași afecțiuni hepatobiliare, ca și scoarța de *Berberis vulgaris* L.

Plante

Alcaloizi

Cromatografie

În medicina populară plantele și diversele organe de plante medicinale au constituit remediile cele mai importante în tratamentul diferitelor boli de care au suferit oamenii, fără însă a le cunoaște principiile active și mecanismul lor de acțiune. Așa a fost cazul folosirii scoarței de dracilă *Berberis vulgaris* L.) în tratamentul icterului și al altor afecțiuni ale ficatului de către medicina populară practică în jurul Clujului.

Într-o lucrare anterioară (4) s-au studiat alcaloizii în unele specii de *Berberis* aclimatizate și cultivate la noi și s-a stabilit locul de formare al lor la *Berberis vulgaris* L. (22), plantă indigenă cu cel mai bogat conținut în aceste principii active.

În funcție de natura nucleului lor de bază, alcaloizii din *Berberis vulgaris* L. au fost grupați în:

1. *alcaloizi protoberberinici*, care prezintă o fluorescență galben-verzuie în UV;

— baze cuaternare: berberina, palmatina;

— baze cuaternare cu funcții fenolice: columbamina, iatrorizina și berberubina;

2. *alcaloizi bisbenziltetrahidroizochinolinici* — baze terțiare, cu fluorescență albastră: berbamina, oxiacantina;

3. *alcaloizi aporfinici*, cu fluorescență galben-portocalie: berbervulina, vulvacina.

Farmacia, vol. XXVI, nr. 1, anul 1978

Plecînd de la faptul că dintre speciile de *Berberis* puține au fost studiate fitochimic (5—19), iar în literatură nu se menționează studii cromatografice privind alcaloizii din lujerii speciilor de *Berberis* cu excepția celor de la *Berberis vulgaris* L. (21), ne-am propus să studiem cele 25 specii de *Berberis* aclimatizate și cultivate în Grădina botanică din Cluj-Napoca, în vederea unei eventuale valorificări a lor în afecțiunile hepatobiliare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODA

Pentru studiul cromatografic al alcaloizilor am folosit lujeri de 2 săptămîni, recoltați în luna mai 1975 ; materialul recoltat a fost supus uscării naturale, apoi măcinat la gradul de finețe al sitei V (Farmacopeea română, ed. a VIII-a).

Cromatografierea alcaloizilor am făcut-o pe plăci de silicagel G (2,20) de 16×28 cm care au fost în prealabil activate la 110° la etuvă, timp de 1 oră.

Extragerea alcaloizilor din lujeri am făcut-o cu alcool etilic 96° , timp de 30 de minute, pe baia de apă în fierbere, iar extractul după fierbere și filtrare s-a cromatografiat comparativ cu substanțele de refe-

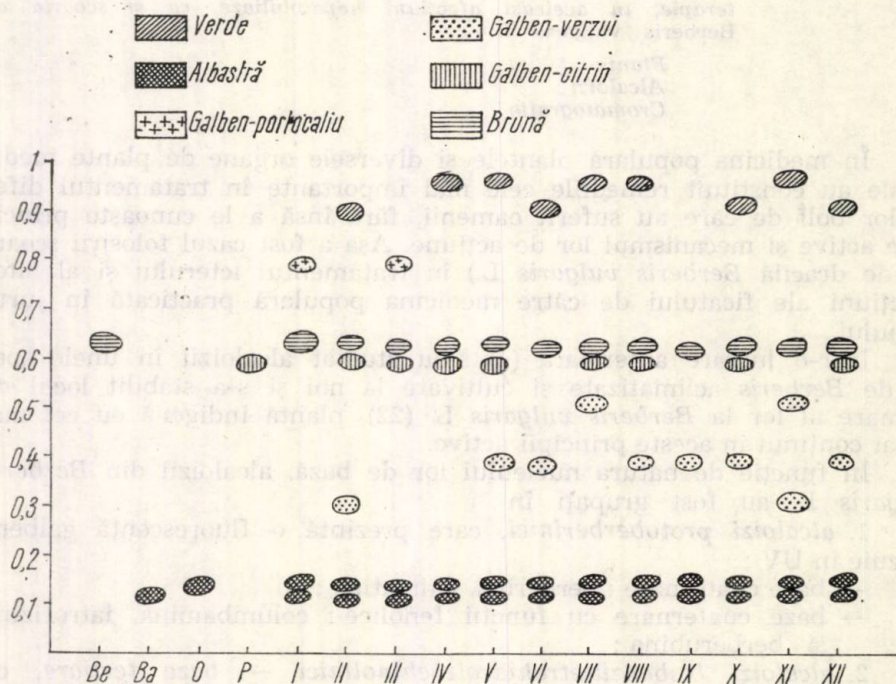


Fig. 1 — Cromatograma 1: — alcaloizi — lujeri

I = *B. aggregata* Schneid ; II = *B. amurensis* Rupr ; III = *B. aristata* DC ; IV = *B. asiatica* Roxb ; V = *B. brachypoda* Maxim ; VI = *B. bretschneideri* Rehd ; VII = *B. crataegina* DC ; VIII = *B. dielsiana* Fedde ; IX = *B. jamesiana* Forst ; X = *B. hakodate* Hort ; XI = *B. hainensis* Zab ; XII = *B. koreana* Palib.

rină : berberină, berbamină, oxiacantină, palmatină extrase și purificate de noi (19).

Pentru cromatografiere am folosit sistemul de solvenți format din : cloroform — metanol — acid acetic (7 : 2, 75 : 0,25), iar identificarea alcaloizilor s-a făcut atât prin fluorescență în lumina UV, cât și prin pulverizare cu reactiv Dragendorff diluat cu o soluție de acid tartric 5% (3).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Analiza literaturii de specialitate menționează că pe cromatograme s-au putut pune în evidență 11 spoturi — folosind extractele obținute din scoarța rădăcinilor de *Berberis vulgaris* L., 7 spoturi, din extractele din scoarța tulpinilor și 2 spoturi din extractele din lujeri (21).

Ținând seama de aceste date, prezentăm mai jos rezultatele la care am ajuns noi, în ceea ce privește compoziția alcaloidă a lujerilor de *Berberis* studiate.

Cromatogramele 1 și 2. Din analiza cromatogramelor rezultă că alcaloizii berberina, berbamina, oxiacantina și palmatina sînt prezenți aproape la toate speciile. De asemenea la majoritatea speciilor, pe lângă alcaloizii menționați mai sînt prezenți și alți alcaloizi cu Rf-uri diferite, ale căror spoturi în UV prezintă culori variabile (de la galben-verzui, galben-portocaliu pînă la verde) (figurile 1 și 2).

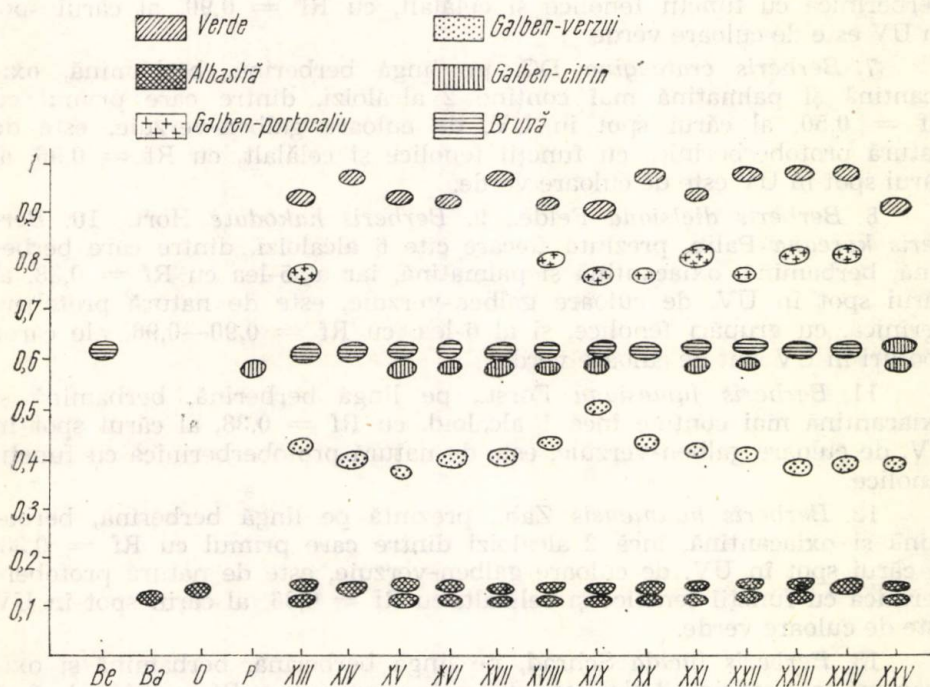


Fig. 2 — Cromatograma 2 : alcaloizi — lujeri

XIII = *B. lucida* Schrad ; XIV = *B. morissonensis* Hayata ; XV = *B. oblonga* Schneid ; XVI = *B. polyantha* Hemsl ; XVII = *B. serrata* Koehne ; XVIII = *B. sieboldii* Kiq ; XIX = *D. silva-taroucana* Schneid ; XX = *B. tischleri* Schneid ; XXI = *B. turcomanica* Karel ; XXII = *B. verna* Schneid ; XXIII = *B. virescens* Hook ; XXIV = *B. yunnanensis* Francy ; XXV = *B. wilsonae* Hemsl.

Examinind fiecare specie în parte constatăm că :

1. *Berberis aggregata* Schneid. pe lângă berberină, berbamină și oxiacantină mai conține un alcaloid cu $R_f = 0,79$ și al cărui spot în UV, de culoare galben-portocalie, probabil este de natură aporfinică.

2. *Berberis amurensis* Rupr. prezintă, pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină și palmatină, încă 2 alcaloizi, unul cu $R_f = 0,30$ al cărui spot în UV de culoare galben-verzuie este de natură protoberberinică cu funcții fenolice și altul cu $R_f = 0,90$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

3. *Berberis aristata* DC. prezintă 5 alcaloizi, dintre care 4 reprezintă berberina, berbamina, oxiacantina și palmatina, iar al 5-lea cu $R_f = 0,79$ al cărui spot în UV, de culoare galben-portocalie, este de natură aporfinică.

4. *Berberis asiatică* Roxb conține 5 alcaloizi, dintre care 4 corespunzători berberinei, berbaminei, oxiacantinei, palmatinei, iar al 5-lea cu $R_f = 0,96$ al cărui spot în UV este de culoare verde.

5. *Berberis brachypoda* Maxim. pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină și palmatină mai prezintă 2 alcaloizi, dintre care primul cu $R_f = 0,38$ al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică, cu grupări fenolice, iar celălalt cu $R_f = 0,96$ al cărui spot în UV este de culoare verde.

6. *Berberis bretschneideri* Rehd. prezintă pe lângă berberină, berbamină și oxiacantină încă 2 alcaloizi, dintre care unul cu $R_f = 0,38$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu funcții fenolice și celălalt, cu $R_f = 0,90$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

7. *Berberis crataegina* DC. pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină și palmatină mai conține 2 alcaloizi, dintre care primul cu $R_f = 0,50$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu funcții fenolice și celălalt, cu $R_f = 0,96$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

8. *Berberis dielsiana* Felde., 9. *Berberis hakodate* Hort., 10. *Berberis koreana* Palib. prezintă fiecare câte 6 alcaloizi, dintre care berberină, berbamină, oxiacantină și palmatină, iar al 5-lea cu $R_f = 0,38$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică, cu grupări fenolice, și al 6-lea, cu $R_f = 0,90-0,96$, ale căror spoturi în UV sînt de culoare verde.

11. *Berberis famesiana* Forst., pe lângă berberină, berbamină și oxiacantină mai conține încă 1 alcaloid, cu $R_f = 0,38$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu funcții fenolice.

12. *Berberis hauniensis* Zab., prezintă pe lângă berberină, berbamină și oxiacantină, încă 2 alcaloizi dintre care primul cu $R_f = 0,38$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu funcții fenolice și celălalt, cu $R_f = 0,96$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

13. *Berberis lucida* Schrad, pe lângă berberină, berbamină și oxiacantină mai conține 3 alcaloizi dintre care primul cu $R_f = 0,44$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu grupări fenolice, iar al doilea cu $R_f = 0,78$, al cărui spot în UV, de culoare galben-portocalie, probabil este de natură aporfinică și al treilea, cu $R_f = 0,92$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

14. *Berberis morissonensis* Hayata, pe lângă berberină și oxiacantină mai conține 2 alcaloizi cu $R_f = 0,40$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu grupări fenolice și celălalt cu $R_f = 0,96$, al cărui spot este de culoare verde.

15. *Berberis oblonga* Schneid 16; *Berberis polyantha* Hemsl. și 17. *Berberis serrata* Koehne prezintă fiecare câte 6 alcaloizi, dintre care 4 reprezintă berberina, berbamina, oxiacantina, palmatina, iar alcaloizii cu $R_f = 0,38-0,40$, ale căror spoturi de culoare galben-verzuie sînt de natură protoberberinică cu funcții fenolice, iar cei cu $R_f = 0,92-0,96$, ale căror spoturi în UV sînt de culoare verde.

18. *Berberis sieboldii* Miq. în afară de berberină, berbamină, oxiacantină și palmatină mai conține alcaloizii cu $R_f = 0,42$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură, protoberberinică cu funcții fenolice, iar alcaloidul cu $R_f = 0,80$, al cărui spot în UV de culoare galben-portocalie, probabil este de natură aporfinică; apoi, alcaloidul cu $R_f = 0,92$, al cărui spot în UV este de culoare verde, ar putea fi o fază intermediară în biosinteza alcaloizilor existenți în scoarțe.

19. *Berberis silva-taroucana* Schneid. ; 20. *Berberis vernae* Schneid, prezintă fiecare pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină palmatină și alcaloizi cu $R_f = 0,40-0,50$ ale căror spoturi în UV, de culoare galben-verzuie, sînt de natură protoberberinică cu funcții fenolice; cel cu $R_f = 0,78$, al cărui spot de culoare galben-portocalie, probabil, este de natură aporfinică, pe cînd cei cu $R_f = 0,90-0,96$, ale căror spoturi în UV, de culoare verde, ar putea fi faze intermediare în biosinteza alcaloizilor.

21. *Berberis tischleri* Schneid. pe lângă berberină, berbamină și oxiacantină mai conține 3 alcaloizi, dintre care unul cu $R_f = 0,42$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu grupări fenolice cel cu $R_f = 0,78$, al cărui spot în UV, de culoare galben-portocalie, probabil este de natură aporfinică, iar cel cu $R_f = 0,96$, al cărui spot în UV este de culoare verde, ar putea fi de asemenea o fază intermediară în biosinteza alcaloizilor.

22. *Berberis turcomanica* Karel. prezintă pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină, palmatină și alcaloidul cu $R_f = 0,42$ al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie este de natură protoberberinică cu funcții fenolice. Cel cu $R_f = 0,80$, al cărui spot în UV este de culoare galben-portocalie, ar putea fi de natură aporfinică, pe cînd cel cu $R_f = 0,92$ are spot în UV de culoare verde.

23. *Berberis virescens* Hook., pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină mai conține alcaloizi, dintre care unul cu $R_f = 0,38$, al cărui spot în UV de culoare galben-verzuie este de natură protoberberinică cu grupări fenolice, apoi al doilea cu $R_f = 0,80$, al cărui spot în UV, de culoare galben-portocalie, probabil este de natură aporfinică și cel cu $R_f = 0,96$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

24. *Berberis wilsonae* Hemsl., prezintă pe lângă berberină, berbamină, oxiacantină, palmatină încă 2 alcaloizi dintre care unul cu $R_f = 0,38$, al cărui spot în UV, de culoare galben-verzuie, este o bază cuaternară cu grupări fenolice, iar al doilea cu $R_f = 0,90$, al cărui spot în UV este de culoare verde.

25. *Berberis yunnanensis* Francy, prezintă 5 alcaloizi, dintre care berberină și oxiacantină, apoi unul cu $R_f = 0,38$ al cărui spot în UV,

de culoare galben-verzuie, este de natură protoberberinică cu funcții fenolice, altul cu $R_f = 0,80$, al cărui spot în UV, de culoare galben-portocalie, probabil este de natură aporfinică, pe cînd cel cu $R_f = 0,96$, al cărui spot în UV este de culoare verde, ar putea fi o fază intermediară în biosinteza alcaloizilor existenți în scoarțe.

Se știe că pînă în prezent încă nu sînt destul de elucidate căile de biosinteză a alcaloizilor din genul *Berberis*, în schimb s-a putut stabili că în organele tinere alcaloizii sînt localizați în cantitate mare în regiunile cu intensă activitate fiziologică.

Numeroase cercetări, în special folosind precursori marcați, au demonstrat că în procesul de biosinteză al nucleelor heterociclice iau parte o serie întreagă de reacții intermediare, în declanșarea cărora participă o gamă largă de sisteme enzimatic, legate de echipamentul genetic al fiecărei specii de plante.

Fără îndoială că în lujerii diverselor specii de *Berberis* se găsesc echipamente biochimice care condiționează natura și conținutul alcaloidic al fiecărei specii.

Astfel pusă problema, nu este exclus ca spoturile cu $R_f = 0,90-0,96$ în realitate să nu corespundă unor alcaloizi definitiv formați, ci unor produși intermediari în procesul de biosinteză al alcaloizilor propriu-ziși, fapt de altfel nementionat în literatura de specialitate.

CONCLUZII

Cercetările noastre cromatografice în strat subțire asupra extracțiilor alcoolice din lujerii tineri ai diverselor specii de *Berberis* conduc la următoarele concluzii :

1. Am efectuat un studiu complet, pentru prima dată al componentelor alcaloidice din cele 25 de specii de *Berberis* cultivate la noi.
2. În majoritatea acestor specii sînt prezenți alcaloizii berberina, berbamina, oxiacantina și palmatina.
3. Spoturile cu $R_f = 0,33-0,50$ corespund alcaloizilor protoberberinici cu funcții fenolice.
4. Spoturile cu $R_f = 0,78-0,80$ corespund alcaloizilor aporfinici.
5. Spoturile cu $R_f = 0,90-0,96$ credem că ar releva produși intermediari în biosinteza alcaloizilor existenți în scoarțele diverselor specii de *Berberis*.
6. Datorită conținutului lor în alcaloizii mai importanți : berberina, berbamina, oxiacantina, lujerii speciilor studiate ar putea fi utilizați în terapie în aceleași afecțiuni hepatobiliare, ca și scoarțele de *Berberis vulgaris* L.

BIBLIOGRAFIE

1. GOINA T., VELLUDA C. C., TICSĂ I., PETCU P., POP S., CSUTAK W. — Articole și lucrări științifice, I.M.F. Cluj, 1957, p. 55—64.
2. HULTIN E. — *Acta chim.-Scand.*, 1966, 20, 6, 1 588.
3. MUNIER R. — *Bull. Soc. chim. biol.*, 1953, 35, 1 225.
4. PETCU F. — Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1959.

5. PETCU P., ANDRONESCU E. — *Clujul med.*, 1962, 34, 3, 115—119.
6. PETCU P., CODOREANU V. — *Contribuții botanice*, 1962, 341—351.
7. PETCU P. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, 11, 4, 243—250.
8. PETCU P. — *Arch. Pharm.*, 1963, 296, 753—757.
9. PETCU P., CODOREANU V. — *Contribuții botanice*, 1964, 361—366.
10. PETCU P. — *Apt. Delo Moska*, 1964, 1, 85—89.
11. PETCU P. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, 12, 5, 291—300.
12. PETCU F. — *Pharmazie*, 1964, 19, 53—55.
13. PETCU P. — *Arch. Pharm.*, 1965, 298, 73—77.
14. PETCU P. — *Planta med. (Stuttg.)*, 1965, 13, 2, 178—181.
15. PETCU P. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 13, 1, 21—28.
16. PETCU P. — *Pharmazie*, 1966, 21, 1, 54—56.
17. PETCU P. — *Arch. Pharm. (Stuttg.)*, 1968, 301, 680—682.
18. PETCU F. — *Planta med.*, 1968, 16, 4, 421—425.
19. PETCU P., GOINA T. — *Planta med. (Stuttg.)*, 1970, 18, 4, 372—375.
20. PFEIFER S. — *J. Chromat.*, 1964, 24, 364.
21. PITEA MICHAELA — Teză de doctorat, Cluj, 1970.
22. PITEA M., PETCU P., GOINA T., PREDA N. — *Planta med. (Stuttg.)*, 1972, 21, 2, 177—181.
23. VELLUDA C. C., GOINA T., TICȘA I., PETCU P., POP S., CSUTAK W. — *Lucrările prezentate la Conferința de farmacie, București, 1958*, p. 351—354.
24. VELLUDA C. C., GOINA T., TICȘA I., PETCU P., POP S., CSUTAK W. — *Articole și lucrări științifice, I.M.F. Cluj, 1957*, p. 65—74.

Articol intrat în redacție la 27.XI.1977

Indicele de clasificare : 615.32 *Berberis*

SUMMARY

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Dorina Runcan-Egri — CHROMATOGRAPHIC INVESTIGATIONS ON ALKALOIDS IN THE STEMS OF SOME SPECIES OF BERBERIDACEAE FAMILY

A study was carried out for the first time on the alkaloid components in the stems of the 25 *Berberis* species grown in the Botanical Gardens of Cluj-Napoca.

The 2 week-old stems contain berberine, berbamine, oxyacanthin, palmatin and protoberberin alkaloids with phenol functions and aporphin alkaloids.

Moreover, the authors consider that the spots $R_f = 0.90-0.96$ on the chromatogram do not correspond to definitely formed alkaloids but to certain intermediate products in the biosynthesis of the alkaloids existent in the bark.

Study of the young organs of various *Berberis* species might be of particular importance in therapeutics, in the same hepatobiliary diseases in which the bark of *Berberis vulgaris* L. is used.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Екатерина Андронеску, Дорина Рункан-Егри — ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛКАЛОИДОВ СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПОБЕГАХ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ ВИДА СЕМЕЙСТВА BERBERIDACEAE

Авторы исследовали алкалоидные компоненты впервые в побегах 25 видов семейства Берберия, культивированных в ботаническом саду в Клуже-Напока.

Они установили, что двухнедельные побеги, помимо барбамина, оксикантина, пальмитина и протобарбитуровых алкалоидов, обладающих феноловыми функциями, содержат также и апорфиновые алкалоиды.

Авторы также считают, что споты с $R_f = 0,90-0,96$ появившиеся на хроматограмме, не соответствуют окончательно образованным алкалоидам, а являются промежуточным продуктом при биосинтезе алкалоидов, существующих в коре.

Исследование молодых органов различных видов *Berberia* может оказаться весьма важным ввиду возможности их использования для лечения при тех же гепатобилиарных заболеваниях, при которых применяется кора *Berberis vulgaris* L.

Contribuții la studiul derivaților ortodihidroxifenolici și compușilor flavonoidici din florile de *Robinia pseudoacacia* L.

Doina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan Saitoc

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie București

REZUMAT

Studiul chimic al florilor de *Robinia pseudoacacia* L. orientat de autori spre valorificarea acestui produs ca eventuală sursă de obținere a unor compuși fenolici, s-a materializat în următoarele rezultate:

— prin determinarea cantitativă a derivaților ODP exprimați în acid cafeic, utilizându-se metoda fotocolorimetrică Johnson, s-a stabilit că florile de salcîm nu au asemenea conținut de 0,14—0,16 g⁰/₀;

— s-a izolat totalul de ODP (randament 0,24 g⁰/₀) sub forma unei pulberi cafenii-deschis, care analizată cromatografic a condus la concluzia că este un amestec de acid cafeic, acid clorogenic (probabil un izomer) și alte două componente cu $R_f = 0,91$ și, respectiv, 0,1;

— printr-o metodă fotocolorimetrică bazată pe proprietatea flavonelor de a forma cu Al^{3+} combinații colorate în galben, s-a determinat cantitatea de flavone din materialul vegetal luat în studiu, stabilindu-se că agliconii liberi se găsesc în proporție de 0,0075 g⁰/₀ iar agliconii legați heterozidic în proporție de 0,054 g⁰/₀ (agliconi totali = 0,0615 g⁰/₀);

— printr-un procedeu de extracție unic și puțin laborios, alături de ortodihidroxifenolii izolați s-a obținut totalul de flavone (randament 0,14 g⁰/₀) care, analizat cromatografic, relevă prezența a 2 compuși cu $R_f = 0,15$ și, respectiv 0,57.

Plante
Fenoli
Flavone

Prezența flavonelor în florile de salcîm (1) și a derivaților benzo-alfa-pironici (2) ne-a condus la presupunerea că în compoziția chimică a acestui produs ar putea intra și derivații ortodihidroxifenolici (ODP), ținînd seama de faptul că în desfășurarea proceselor de biosintetizare a acestor clase de compuși există puncte nodale comune (3—5). Criteriul biogenetic ne-a determinat să ne propunem identificarea ortodihidroxifenolilor și, în funcție de rezultatele obținute, să determinăm cantitativ, să izolăm și să stabilim numărul și eventual natura acestor derivați.

Deoarece pentru florile de salcîm indigen nu există date referitoare la conținutul în flavone, în sfera preocupărilor noastre s-a înscris și acest obiectiv.

Aria largă de răspîndire a salcîmului în țara noastră și marea cantitate de flori care la maturitate se desprind și cad ne-a sugerat

Farmacia, vol. XXVI, nr. 1, anul 1978

ideea unei eventuale valorificări a acestei materii prime vegetale, ca sursă de obținere a unor flavone și eventual derivați ODP.

O serie de reacții chimice calitative pentru compușii ortodihidroxi-fenolici, efectuate în soluții hidroalcoolice obținute din florile de salcâm (concentrație 1%), recoltate la sfârșitul lunii mai 1973 din împrejurimile Giurgiului și condiționate după normele obișnuite, conducându-ne la rezultate pozitive, ne-am propus să le verificăm, prin determinarea cantitativă a acestor compuși, folosind metoda fotocolorimetrică Johnson (6). Folosind fotocolorimetrul Spekol, filtrul verde, cuve de 0,995, am determinat maxima de absorbție (landa = 510 nm) și curba etalon de extincție pentru acidul cafeic. În vederea reproductibilității acestei curbe am aplicat calculul statistic (7, 8). Pentru efectuarea calculelor am inițiat, scrierea unui program în limbaj Fortran pentru calculatorul românesc Felix C-256. Rularea acestui program s-a realizat pe un calculator electronic din dotarea centrului de calcul al Combinatului siderurgic Galați.

Pentru determinarea cantitativă a derivaților ortodihidroxifenolici totali am preparat soluții extractive 5% în alcool metilic de 50°. La 1 ml soluție extractivă (0,05 g produs vegetal), introdus într-un balon cotat de 10 ml, am adăugat 1 ml HCl sol. 0,5 N, 1 ml reactiv Arnou, 1 ml NaOH 1 N, după care am completat la semn cu alcool metilic de 50°.

Intensitatea colorației obținute a fost determinată la fotocolorimetrul Spekol, prin comparație cu o probă martor la care reactivul Arnou este înlocuit cu 1 ml apă distilată. Rezultatele obținute prin interpolarea extincțiilor pe curba etalon a acidului cafeic sînt redată în tabelul I.

Conținutul procentual în flavone al florilor de salcâm indigen nefiind precizat, cercetările noastre au urmărit și acest obiectiv. Am folosit o metodă fotocolorimetrică bazată pe proprietatea flavonelor de a forma cu Al^{3+} combinații (chelați) colorate intens în galben (9).

După determinarea maximei de absorbție pentru cvercetol (landa 450 nm) (fotocolorimetrul Spekol, cuve de 1 cm) s-a stabilit curba etalon de extincție a complexului cvercetol- $AlCl_3$, reproductibilitatea fiind verificată prin calcul statistic. Pentru determinarea cantitativă a compușilor flavonoidici s-a folosit 1 g produs vegetal pulverizat și degresat care s-a extras cu eter etilic la reflux. Soluția eterică a servit la dozarea agliconilor liberi. Produsul vegetal uscat s-a refluxat cu metanol, soluția metanolică servind după hidroliză (0,25 ml HCl conc. timp de 4 ore) la determinarea agliconilor legați heterozidic.

Tabelul 1

Organul vegetal	Extincție	g% derivați o-dihidroxi fenolici
Flori <i>Robinia pseudoacacia</i>	0,045	0,14
	0,06	0,16

Pentru dozarea aliconilor liberi, reziduul rezultat din soluția eterică se reia cu 100 ml alcool metilic. La 5 ml din această soluție (0,05 g produs vegetal) se adaugă 5 ml acetat de sodiu 10%, 3 ml $AlCl_3$ 2,5% se completează cu 25 ml în balon cotat și se lasă în repaus 45 de minute. Proba martor s-a obținut în condiții identice, fără adaos însă de soluție $AlCl_3$.

Dozarea agliconilor legați heterozidic se realizează după aceeași tehnică, din soluția metanolică adusă la balon cotate de 100 ml, luându-se în lucru 3 ml (0,03 g produs vegetal).

Rezultatele obținute sînt redată în tabelul II.

Tabelul II

Denumirea produsului vegetal	Extincția		Concentrația g% produs vegetal		
	Aglic. liberi	Aglic. legați heterozidic	Agliconi liberi	Agliconi legați heterozidic	Aglicoli totali
Flori de <i>Robinia pseudoacacia</i>	0,01	0,039	0,0075	0,054	0,0615

În vederea izolării derivaților ortodihidroxifenolici și compușilor flavonoidici am aplicat o metodă de extracție adecvată (10, 11), prezentată în tabelul III.

Printr-un procedeu unic și puțin laborios s-au obținut compușii ODP și flavonele cu un randament care este redat în tabelele IV și V.

Identitatea și puritatea substanțelor obținute au fost determinate prin reacții chimice calitative și prin separări cromatografice.

Polifenolii obținuți se prezintă sub forma unei pulberi cafenii-deschis, solubilă în apă, alcool, acetonă și insolubilă în eter, cloroform.

Soluțiile hidroacetone dau reacții net pozitive cu reactivii : Arnou, Jamet, soluție de clorură ferică 0,5% etc.

Cunoscut fiind faptul că derivații polifenolici sînt în general amestecuri, ne-am propus să precizăm numărul și eventual identitatea acestora printr-o metodă de separare cromatografică în strat subțire, folosind ca fază fixă poliamidă Merck suspensie în alcool metilic (2:10), sistemul de dezvoltare fiind un amestec de metanol-apă (25:5) (12). Revelarea s-a realizat la lumina UV, și prin pulverizarea cu reactiv Arnou. Ca substanțe etalon s-au folosit acidul cafeic și acidul clorogenic, pure. Spectrul cromatografic relevă pe lângă prezența acidului cafeic (fluorescență albastră la lumina UV, R_f -ul = 0,63, foarte apropiat de cel al acidului cafeic pur R_f = 0,61), a încă trei compuși cu fluorescențe diferite, dintre care unul cu R_f = 0,33, foarte apropiat de cel al acidului clorogenic = 0,35.

Flavonele izolate sub forma unei pulberi cristalizate de culoare galbenă, cu punctul de topire 240°—244°, dau în soluție alcoolică intens pozitivă reacția cianidolului.

Metoda de separare cromatografică utilizată de noi (fază fixă — silicogel suspensie în alcool metilic, faza mobilă — acetat de etil, acid formic, apă, 8 : 1 : 1 — dezvoltare timp de 4 ore, revelare cu un amestec de 5 ml acid oxalic sol. 10% și 15 ml acid boric sol. 3%, uscarea la 120° și examinarea la lumina UV (13) ne-a condus la obținerea unui spectru cromatografic care relevă pentru proba de analizat prezența a două spoturi (R_f = 0,15 ; R_f = 0,57) diferite de R_f -ul soluțiilor de rutozid și cvercitol ce au servit ca etaloane (R_f = 0,48 și, respectiv, 0,97).

CONCLUZII

Studiul chimic al florilor de *Robinia pseudoacacia* L. orientat spre valorificarea acestui produs — care constituie o materie primă foarte accesibilă — ca eventuală sursă de obținere a unor compuși fenolici, s-a materializat în următoarele rezultate :

Tabelul IV

Denumirea produsului vegetal	Cantitatea luată în lucru	Ortodihidroxifenoli obținuți	Ortodihidroxifenoli g% produs vegetal
Flori de <i>Robinia pseudoacacia</i>	150 g	0,3572	0,2381

Tabelul V

Denumirea produsului vegetal	Cantitatea luată în lucru	Flavone obținute	Flavone g% produs vegetal
Flori de <i>Robinia pseudoacacia</i>	150 g	0,2136	0,1424

— determinarea cantitativă a derivaților ODP exprimați în acid cafeic, prin metoda fotocolorimetrică Johnson, ne-a permis să stabilim că florile de salcîm au un asemenea conținut de 0,14—0,16 g⁰/₀ ;

— izolarea totalului de ODP (randament 0,24 g⁰/₀) sub forma unei pulveri cafenii-deschis, care analizată cromatografic a condus la concluzii că este un amestec de acid cafeic, acid clorogenic (probabil un izomer) și alte două componente cu R_f = 0,91 și, respectiv, 0,01 ;

— printr-o metodă fotocolorimetrică bazată pe proprietatea oxiflavonelor de a forma cu Al³⁺ combinații colorate în galben, am determinat cantitatea de flavone din materialul vegetal luat în studiu, stabilindu-se că agliconii liberi se găsesc în proporție de 0,0075, iar agliconii legați heterozidic în proporție de 0,054 g⁰/₀ (agliconi totali = 0,0615 g⁰/₀) :

— printr-un procedeu de extracție unic și puțin laborios, alături de ortodihidroxifenolii izolați s-a obținut totalul de flavone (randament 0,14 g⁰/₀) care, analizat cromatografic, relevă prezența a 2 compuși cu R_f = 0,15 și, respectiv 0,57.

BIBLIOGRAFIE

1. KERRER W. — Konstitution und Vorkommen der Organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birkhäuser, Stuttgart, 1958, p. 1 458, 1 459, 1 460, 1 510, 1 573, 1 639.
2. ALBULESCU DOINA, FALADE MADELENA, DINUȚ MARGA — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1974, 20, 2, 218.
3. SOINE T. O. — *J. pharm. Sci.*, 1964, 53, 3, 231.
4. TREASE G. E., EVANS W. CH. — A Textbook of Pharmacognosy, ed. a 9-a, Ed. Beilliere, Londra, 1966, p. 241—248, 501—536.
5. PISLĂRAȘU NADEJDA — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1970.
6. JOHNSON G., SCAAL A. — *Amer. Potato. J.*, 1957, 34, 200.
7. BATUMER L. L., POZIN M. E. — Metoda matematică în tehnică, Ed. tehnică, București, 1956, p. 486.
8. STEINBACH M. — Calculul statistic în medicină și biologie, Ed. Academiei R.P.R., București, 1961, p. 233.
9. SAMBORSCHI C. E. — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1972.
10. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU DOINA, MIHELE DENISA, FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1970, 18, 5, 279.
11. ALBULESCU DOINA, MIHELE DENISA, FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1969, 17, 2, 107.
12. TARPO E. — Teză de doctorat, I.M.F.-București 1968.
13. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, Ed. Fischer, Jena, 1966, p. 214.

Articol intrat în redacție la 22.VII.1977.

Indicele de clasificare : 615.32 Robinia : 547.561.1

SUMMARY

Doina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan Saitoc — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF ORTHODIHYDROXYPHENOL DERIVATIVES AND FLAVONOID COMPOUNDS IN ROBINIA PSEUDOACACIA L. FLOWERS

Robinia pseudoacacia L. flowers were studied with a view to finding a possible source of phenol compounds. The following results were obtained:

(1) Quantitative determination, by the Johnson photocolorimetric method, of the ODP derivatives expressed in caffeic acid showed that the *Robinia pseudoacacia* flowers have such a contents of 0.14—0.16 g%.

(2) Chromatographic analysis of the total ODP content (0.24 g%) in the form of light brown powder showed it to be a mixture of caffeic acid, chlorogenic acid (probably an isomer) and another two components ($R_f = 0.91$ and $R_f = 0.1$).

(3) By means of a photocolorimetric method based upon the property of flavones to form yellow compounds with Al^{3+} , the amount of flavone was determined in the material studied, with a proportion of 0.0075 g% free aglycones and 0.054 g% heteroside bound aglycones (total aglycones 0.0615 g%).

(4) By a simple extraction procedure, apart from ODP, total flavones (in a proportion of 0.14 g%) were obtained; chromatography showed the presence of two compounds with $R_f = 0.15$ and $R_f = 0.67$.

РЕЗЮМЕ

Дойна Албулеску, Маделена Паладе, Флоаря Дрэган Саинток — К ВОПРОСУ ОРТО-ДЕГИРОКСИФЕНОЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ФЛАВОНОВЫХ КОМПОНЕНТОВ ЦВЕТОВ ROBINIA PSEUDACACIA

Исследуя с химической точки зрения цветы *Robinia pseudoacacia*, для эксплуатации этих продуктов как возможный источник получения феноловых производных, авторы получили следующие результаты:

— для количественного определения производных ОДР в форме кафениновой кислоты с использованием фотоколориметрического метода Джонсона, было установлено, что цветы акации не обладают подобным содержанием 0,14—0,16 г%.

Общее количество ОДП — выход 0,24 г% — было получено в форме светло-коричневого порошка, который при хроматографическом исследовании оказался смесью состоящей из кафениновой кислоты, хлорогенической кислоты — по-видимому, изомер — и из других 2 компонентов с $R_f=0,91$ и, соответственно — 0,1;

— при помощи фотоколориметрического метода, основанного на свойстве флавонов, вместе Al^{3+} составлять окрашенные в желтый цвет комбинации, было определено количество флавонов, содержащихся в исследованном растительном материале, причем было установлено, что свободные агликоны содержатся в пропорции 0,0075 г%, а связанные гетеросидные агликоны — в пропорции 0,054 г%. (общие агликоны = 0,0615 г%;

— при помощи метода малотрудоемкой разовой вытяжки вместе с выделенными ортодигидроксифенолами, было получено общее количество флавонов — выход; 0,14 г% — которые при хроматографическом анализе указали на наличие двух производных с $R_f=0,15$ и соответственно — 0,57.

Studiul fizicochimic al unor medicamente psihotrope.

II. Contribuții la studiul stabilității Nitrazepamului și Oxazepamului

Irina Predescu, Paraschiva Birză, Maria Orlea, Cornelia Stoica, Aurora Joița

Laboratorul de chimie fizică și coloidală al Facultății de farmacie, București

REZUMAT

S-a urmărit — prin cromatografia în strat subțire și prin metoda spectrală în ultraviolet — influența pH-ului a temperaturii și a radiațiilor ultraviolete, asupra stabilității Oxazepamului și Nitrazepamului de producție românească. S-a constatat că Nitrazepamul este stabil timp de două ore la 37°C la pH: 6, 7,4 și 8,5 și suferă un proces de hidroliză la pH 2. Oxazepamul este stabil două ore la 37°C, la toate cele patru valori pH menționate pentru Nitrazepam.

S-a realizat recuperarea, prin extracția din probe conținând cantități cunoscute de substanță, a unor proporții de 95% pentru Oxazepam și, respectiv, 90% pentru Nitrazepam, după o singură extracție.

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central

Larga răspândire și utilitate clinică a medicamentelor din clasa 1,4-benzodiazepinei este justificată de buna lor toleranță, de efectele anxiolitic, miorelaxant, anticonvulsivant și hipnoinductor, precum și de acțiunea de combatere a efectelor adverse ale neurolepticelor incisive (1, 2).

În lucrarea de față s-au luat în studiu două dintre medicamentele din clasa 1,4-benzodiazepinei și anume: Nitrazepamul (7-nitro-2-oxo-5-fenil,2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina) și Oxazepamul (7-cloro-2-oxo-3-hidroxi-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina) de producție românească. Obiectivele urmărite au fost: a) caracterizarea substanțelor sub aspectul purității; b) studiul influenței unor factori fizicochimici — radiații UV, temperatură și pH — asupra stabilității lor; c) găsirea unor tehnici de extracție în vederea determinării spectrale a medicamentelor respective din mediile biologice.

Metodele indicate în literatură pentru cercetarea acestor substanțe și a metaboliților lor în medii biologice sînt: gazcromatografia (3—7), polarografia (8), fluorimetria (9, 10) etc.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Determinările s-au efectuat prin metoda spectrală în UV — cu spectrofotometrul V.S.U. 2P Zeiss-Jena — și prin cromatografia în strat subțire. Pentru cromatografie s-a folosit silicagel G Merck și urmă-

toarele sisteme de solvenți (11—14) : a) acetat de etil etanol-amoniac 25% (90 : 10 : 1) ; b) benzen-acetonă (70 : 30) ; c) cloroform-metanol-acetat de butil (90 : 9 : 21) ; d) cloroform-acetonă-amoniac 25% (80 : 60 : 1). Reactivii de revelare utilizați au fost : Dragendorff, Bratton-Marshall, Meunier-Machbeauf, iod de metanol, acid sulfuric 10% (3, 11, 15, 16) etc.

Pentru studiul influenței radiațiilor UV asupra stabilității substanțelor, probele de nitrazepam și oxazepam — în stare solidă sau în soluții — au fost supuse timp de două ore acțiunii radiațiilor UV provenite de la o lampă Wood, apoi cercetate cromatografic și spectral alături de probe martor. Pentru urmărirea influenței pH-ului și a temperaturii, soluțiile de nitrazepam și oxazepam în sisteme tampon cu pH : 2 ; 8,5 ; 7,4 și 6, corespunzătoare sucului gastric, sucului intestinal, sîngelui și respectiv urinei, au fost menținute timp de două ore la 37°C, apoi cercetate prin aceleași metode.

Extracția Nitrazepamului și a Oxazepamului s-a efectuat din soluții tampon cu pH 6 și din urină, folosind următoarele sisteme : 1) diclormetan ; 2) cloroform ; 3) diclormetan-cloroform (1:1) ; 4) diclormetan-acetat de etil (2:1) ; 5) eter etilic ; 6) diclormetan-eter etilic (1:1) ; 7) benzen ; 8) diclormetan-benzen (1:1), luînd volume egale de solvent de extracție și de fază apoasă conținînd substanțe de cercetat în concentrație cunoscută. După agitare timp de 10 minute și centrifugare timp de 15 minute, stratul organic a fost separat și examinat în UV la 314 nm pentru Oxazepam și la 259 nm pentru Nitrazepam, martorii fiind solvenții de extracție saturați cu soluție tampon, respectiv cu urină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Prin cromatografia în strat subțire, cu sistemele de solvenți A—D, atît Nitrazepamul cît și Oxazepamul s-au prezentat ca substanțe pure, dînd spoturi unice, la valori R_f prezentate în tabelul I. Curbele spectrale în UV ale celor două substanțe prezintă caracteristici identice cu cele indicate în literatură pentru produsele similare străine.

Tabelul I

Proba	Valorile $R_f \times 100$ în sistemele :			
	A	B	C	D
Nitrazepam	69	95	64	63
Oxazepam	49	88	42	43

Referitor la probele supuse acțiunii radiațiilor UV, atît cromatografic, cît și spectral, nu se constată diferențe între probele iradiate și martori. De menționat că Diazepamul este mult mai puțin stabil la acțiunea acestor radiații (12).

În ce privește acțiunea pH-ului și a temperaturii s-a constatat că Nitrazepamul, menținut două ore la 37°C în soluție tampon cu pH 2, suferă o descompunere parțială cu formarea 2-amino-5-nitrobenzofenonei (13), care a fost identificată cromatografic și spectral. În figura 1 se prezintă spectrul în UV al soluției de nitrazepam la pH 2 după menținerea timp de două ore la 37°C, alături de al soluției proaspăt preparate. Toate celelalte probe menținute la 37°C se comportă în mod identic

cu probele martor de soluții proaspăt preparate. Proba de nitrazepam la pH 2 manifestă o scădere netă a absorbției la 280 nm chiar din momentul atingerii temperaturii de 37°C, fapt pe baza căruia se poate urmări cinetica descompunerii substanței în aceste condiții.

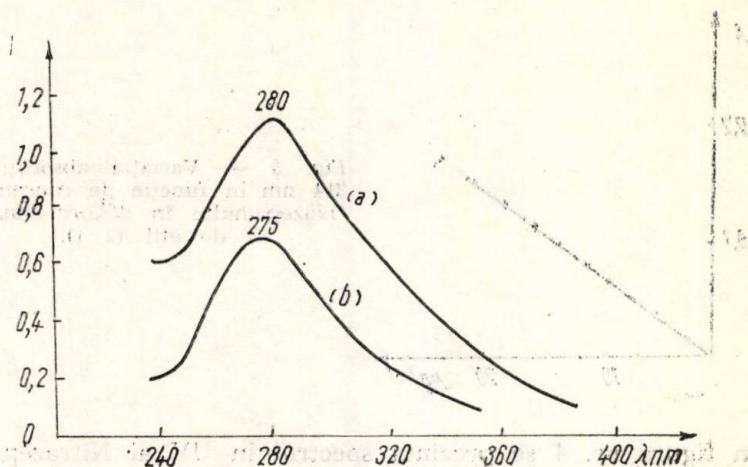


Fig. 1 — Spectrul în UV al soluției de Nitrazepam la pH = 2
a) imediat după preparare;
b) după 2 ore la 37°C.

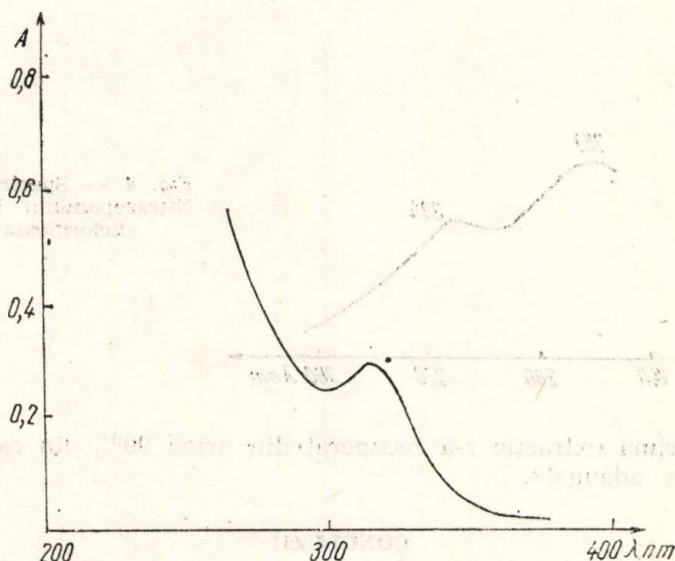


Fig. 2 — Spectrul în UV al soluției de Oxazepam în diclormetan — acetat de etil (2:1).

La extracția din soluții tampon cu pH 6 și din urină, eficiența maximă s-a realizat cu sistemul: diclormetan cloroform (1:1) pentru Nitrazepam. În figura 2 se prezintă spectrul în UV al soluției Oxazepam în sistemul de extracție menționat, iar în figura 3 este prezentată variația absorbției la 314 nm în funcție de concentrația substanței.

Absorbția urmează legea Lambert-Beer pe domeniul de concentrații cuprins între 5 și 20 $\mu\text{g/ml}$ cu $a_1^1 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}} = 0,00767$. Cantitatea de Oxazepam recuperată din urină a fost de 95% la o singură extracție.

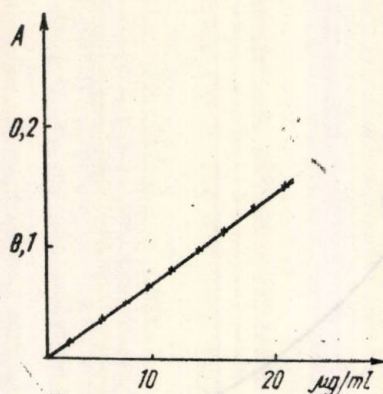


Fig. 3 — Variația absorbției la 314 nm în funcție de concentrația Oxazepamului în diclormetanacetat de etil (2:1).

În figura nr. 4 se prezintă spectrul în UV al Nitrazepamului în diclormetan-cloroform (1:1), iar în figura 5 variația absorbției la 259 nm în funcție de concentrație. Absorbția respectă legea Lambert-Beer între 4 și 10 $\mu\text{g/ml}$ cu $a_1^1 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}} = 0,0688$.

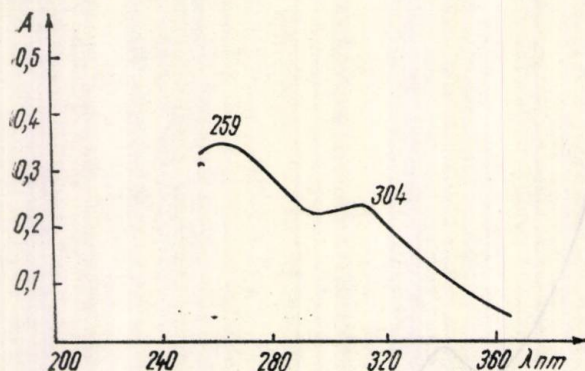


Fig. 4 — Spectrul în UV al Nitrazepamului în cloroform diclormetan (1:1).

La prima extracție s-a recuperat din urină 90% din cantitatea de Nitrazepam adăugată.

CONCLUZII

Prin studii cromatografice și spectrale, Nitrazepamul și Oxazepamul de producție românească s-a prezentat ca substanțe pure.

Sub acțiunea radiațiilor UV ambele substanțe sînt practic stabile timp de două ore.

Nitrazepamul este stabil timp de două ore la 37°C în sisteme tampon cu pH: 6; 7,4; 8,5 și suferă un proces de hidroliză — cu formarea 2-amino-5-nitrobenzofenonei — la pH 2, chiar din momentul atingerii temperaturii de 37°C, fapt care arată că în urma administrării

nitrazepamului pe cale orală, însăși aciditatea gastrică poate produce o inactivare parțială a acestuia.

Oxazepamul este stabil la 37°C timp de două ore la toate cele patru valori pH menționate.

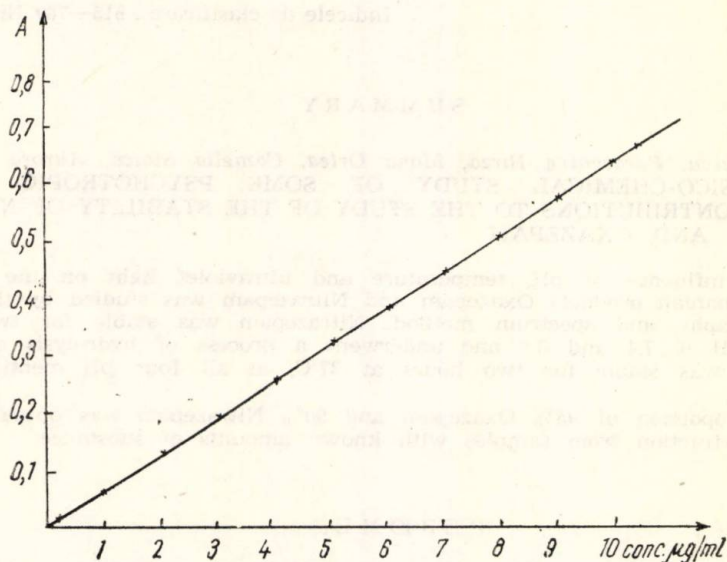


Fig. 5 — Variația absorbției la 259 nm în funcție de concentrația Nitrazepamului în cloroform diclormetan (1:1).

S-a realizat recuperarea din urină în proporție de 95% pentru Oxazepam și de 90% pentru Nitrazepam, la o singură extracție.

BIBLIOGRAFIE

1. CIUREZU T., TIMOFTE G. — Medicamente psihotrope moderne, Ed. medicală, București, 1973.
2. BOGATSCHII A. V., ANDRONATI S. A. — *Usp. Khim.*, 1970, 39, 12, 2 217.
3. DE SILVA J. A. F., PUGLISSI C. — *Anal. Chem.*, 1970, 42, 14, 1 725.
4. SCHWARTZ M. A., VANE F. M., POSTMANN E. — *J. med. pharm. Chem.*, 1968, 11, 4, 770.
5. DE SILVA J. A. F., MUNNO N., STROJNY N. — *Anal. Chem.*, 1973, 45, 4, 665.
6. KNOWLES J. A. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, 22, 687.
7. DE SILVA J. A. F., KOECHLIN B. A., BADER G. — *J. pharm. Sci.*, 1966, 55, 692.
8. CLIFFORD J. M., SMITH W. F. — *Frez. Z. Anal. Chem.*, 1973, 264, 149.
9. RIEDER J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, 23, 3, 212.
10. RIEDER J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, 23, 2, 207.
11. POPA I., STAN T., ARMĂȘESCU L., ȘTEFĂNESCU E. — *Farmacia (București)*, 1972, 9, 517.
12. PREDESCU I., BĂRZĂ P., MACOVSCI M. — *Farmacia (Buc.)*, (sub tipar).
13. MARTON A., SCHWARTZ S., KOLIS J. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1972, 180, 180.

14. SCHWARTZ M. A. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1965, 149, 3, 432.
15. LAFARQUE P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franç.*, 1970, 28, 5, 343.
16. CLARKE E. G. — Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and post mortem material, G. B. London Pharm. Press, 1969.

Articol intrat in redactie la 15.V.1977

Indicele de clasificare : 615—789 Nitrazepam

SUMMARY

Irina Predescu, Paraschiva Birză, Mona Orlea, Camelia Stoica, Aurora Joița —
PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF SOME PSYCHOTROPIC DRUGS.
II. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE STABILITY OF NITRAZEPAM AND OXAZEPAM

The influence of pH, temperature and ultraviolet light on the stability of the Romanian products Oxazepam and Nitrazepam was studied by thin layer chromatography and spectrum method. Nitrazepam was stable for two hours at 37°C, pH 6, 7.4 and 8.5 and underwent a process of hydrolysis at pH 2. Oxazepam was stable for two hours at 37°C, at all four pH mentioned for Nitrazepam.

A proportion of 95% Oxazepam and 90% Nitrazepam was obtained after a single extraction from samples with known amounts of substance.

РЕЗЮМЕ

Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, Мона Орля, Камелия Стойка, Аурора Жойца —
ФИЗИКОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПСИХО-
ТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ II. К ВОПРО-
СУ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ НИТРАЗЕПАМА И ОКСА-
ЗЕПАМА

Авторы при помощи тонкослойного хроматографического метода и спектрального метода в ультрафиолетовом спектре исследовали влияние pH, температуры и ультрафиолетовых лучей на стабильность Оксазепам и Нитразепам в румынских препаратах. Было констатировано, что Нитразепам сохраняется стабильным в течение 2 часов при 37°C и pH=6—7,4 и 8,5 и подвергается процессу гидролиза при pH=2. Оксазепам сохраняет стабильность в течение 2 часов при 37°C и всех вышеупомянутых 4 значениях для Нитразепам.

Удалось осуществить рекуперацию при помощи вытяжки из проб, содержащих известные уже количества вещества в пропорции 95% для Оксазепам и соответственно — 90% для Нитразепам после единственной вытяжки.

Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic. Nota I

Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Al. Missir

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie
(conducător : prof. dr. doc. D. Dobrescu), București

REZUMAT

S-au cercetat efectele farmacodinamice ale unor tioureide N-substituite ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, după determinări preliminare asupra toxicității acute la șoarece.

S-a stabilit că substanțele diminuează moderat glicemia, colesterolul seric total și hipercolesterolemia produsă prin injectarea de triton WR 1339 (în doză de 500 mg/kilocorp).

Toate substanțele scad metabolismul bazal la șobolan, compusul MS_1 : 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3,3-dietil-tioureea avînd un efect asemănător cu cel produs de metiltiouracil, substanță etalon.

Farmacodinamie
Tiouracil

Schlitter și colab. (14) stabilesc în 1953 că fracțiunea activă din molecula rezerpinei cuprinde un rest de acid 3,4,5-trimetoxibenzoic și constată inactivarea farmacodinamică a derivaților la care gruparea respectivă lipsește.

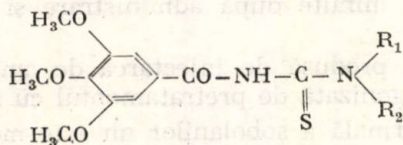
Aceste observații au determinat o intensificare a cercetărilor efectuate asupra derivaților acestui acid trisubstituit, în scopul obținerii unor compuși cu indice terapeutic superior.

Dintre produșii sintetizați, unii esteri bazici sînt folosiți ca tranchilizanți (metofenozat) (15), hipotensivi și antifibrilanți (hidroxizintrimetoxibenzoat, difenamilat) (8, 12) sau spasmolitici (trimebutin).

Amidele acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, N-substituite au efecte sedative și hipnotice (trimetobenzglicina, ETBH, BTBH, BTBA) sau antiemetic (trimetobenzamida), cu o bună toleranță și toxicitate redusă (1, 10).

Morfolida acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic (trioxazina) are acțiune tranchilizantă mai bună decît meproamatul (17). Un efect asemănător este citat și pentru unele ureide ale acestui acid (16).

Plecînd de la aceste date, în cadrul Catedrei de chimie farmaceutică de la Facultatea de farmacie (3, 13) s-au inițiat o serie de lucrări privind sintetizarea unor tioureide de formula generală (L), compuși menționați în tabelul I.



Farmacia, vol. XXVI, nr. 1, anul 1978

Asupra acestor substanțe s-au efectuat următoarele cercetări : stabilirea acțiunii generale, determinarea efectelor asupra sistemului nervos (central și periferic), acțiunea antifibrilantă, acțiunea asupra respirației și efectul asupra aparatului digestiv, unele efecte metabolice și influența asupra metabolismului bazal la șobolani.

Tabelul I

Denumirea convențională	R ₁	R ₂
MS ₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₆
MS ₂	C ₃ H ₇ n	C ₃ H ₇ n
MS ₃	C ₃ H ₇ izo	C ₃ H ₇ izo
MS ₄	C ₄ H ₉ n	C ₄ H ₉ n
MS ₅	H	C ₄ H ₉ n
MS ₆	H	C ₄ H ₉ izo

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat suspensii apoase 10% ale compușilor studiați, cu adaos de gumă arabică 0,20%.

S-au aplicat tehnicile clasice de efectuare a unui *screening* farmacologic (4), folosindu-se loturi de 5—8 animale (șoareci, șobolani, broaște).

Paralel cu producții luați în lucru s-au experimentat și substanțe etalon pentru fiecare acțiune investigată.

În cele ce urmează sînt prezentate pe scurt metodele sau testele aplicate și rezultatele obținute.

REZULTATE

1. *Acțiune generală.* În cadrul acestei testări s-au făcut și unele investigații pentru stabilirea toxicității acute a substanțelor. Din cauza unor cantități mici din producții respectivi, nu s-au obținut decît date preliminare privitoare la lipsa unei toxicități la dozele de 500 și 1 000 mg/kilocorp animal. De aceea în toate studiile următoare am folosit doza de 100 mg/kilocorp.

Nu se semnalează nici o modificare evidentă a comportamentului animalelor tratate, respirația este normală, colorația tegumentelor la fel.

2. *Acțiuni asupra S.N.C.* Substanțele cercetate nu afectează capacitatea de redresare a șoarecilor pe axul în rotație și nici agilitatea lor. Motilitatea spontană a animalelor, înscrisă cu ajutorul unui actograf, este diminuată la 30 minute după administrare și efectul este prezent și la 2 ore.

Hipermotilitatea produsă de injectarea de amfetamină, 5 mg/kilocorp i.p. nu este antagonizată de pretratamentul cu substanțele cercetate.

Temperatura normală a șobolanilor nu este modificată de substanțele studiate, iar asupra hipertermiei produsă de injectarea i.p. de

nucleinat de sodiu 10 mg/kilocorp nu apare o scădere evidentă, așa cum se constată în cazul administrării de aminofenazonă, 100 mg/kilocorp oral.

Substanțele nu au acțiune catatonică, nu influențează convulsiile electrice și cele chimice (prin injectarea de pentetrazol, stricnină, nicotină). Nu se constată modificări ale tremorului și hipersalivației produse de tremorină.

Acțiunea analgezică, cercetată cu ajutorul unei stimulări calorice sau chimice, a fost practic absentă pentru toți compușii studiați.

3. *Acțiunea anestezică locală.* Folosind testul Sollman, prin care se determină timpul de retracție a labei posterioare a broaștei, înainte și după aplicarea soluției de cercetat pe plexul lombosacral, se constată un efect redus în comparație cu procaina, xilina sau cocaina.

4. *Acțiunea asupra respirației la șobolan.* Respirația normală a animalelor nu este modificată de pretratamentul cu substanțele cercetate, iar asupra deprimării respiratorii produsă de morfină, 10 mg/kilocorp i.p. nu apare decât o slabă acțiune de antagonizare, în comparație cu nictamida, karionul și pentetrazolul.

5. *Acțiunea antifibrilantă.* Nu se constată o protecție a șoarecilor tratați cu substanțele de cercetat, față de acțiunea fibrilantă a cloroformului.

6. *Acțiunea asupra aparatului digestiv.* Tranzitul normal al șoarecilor pretratați cu substanțele MS₁ și MS₂ este scăzut cu 40—43% și nu apar modificări după restul compușilor.

Tranzitul intestinal stimulat cu MgSO₄ prezintă scăderi moderate după substanțele MS₂ (13,2%), MS₁ (17,5%) și MS₄ (10%) în comparație cu papaverina și nu apar modificări față de martori după MS₃, MS₅, și MS₆.

Hipersecreția salivară produsă de pilocarpină la șoareci narcotizați cu uretan este relativ slab influențată de substanțele studiate, în comparație cu atropina.

7. *Acțiunea asupra diurezei la șobolan.* Eliminarea de urină la șobolanii tratați cu derivații de tiouree studiați este puțin modificată, în comparație cu martorii care au primit numai soluție de clorură de sodiu 9/1 000.

8. *Acțiunea asupra colesterolului seric total și asupra hipercolesterolemiei experimentale.*

Acțiunea asupra colesterolului seric total. S-a folosit tehnica de dozare colorimetrică descrisă de Zarkowschi (18). La lotul de șobolani normali, valoarea medie a colesterolemiei a fost de 104 mg/100 ml ser. Nici o modificare a acesteia nu s-a produs la loturile care au primit tratamentul cu substanțele MS₃ și MS₆.

Scăderile colesterolului seric total au fost sub 20% respectiv 18% la șobolanii tratați cu substanța MS₂ și de 15% la lotul celor care au primit substanța MS₄.

Efectele scăzute au apărut după tratamentul cu substanțele MS₅ și MS₁ (13% și respectiv 12%) (tabelul II).

Acțiunea asupra hipercolesterolemiei experimentale. Animalele tratate cu triton WR 1339 în doză de 500 mg/kilocorp, cu 24—48 ore înainte de experimentare, prezintă o creștere marcată a concentrației serice a colesterolului total (6—9 ori) față de normal. Tratamentul cu produșii studiați, aplicat cu două ore înainte de sacrificarea șobolanilor, a asigurat o protecție a acestora, valorile obținute fiind cuprinse între

100% și 15,5%. Efectul respectiv este mai scăzut decât al clofibratului, care în doză de 100 mg/kilocorp oral produce o scădere medie a colesterolului de 30—33% față de animalele netratate (tabelul III).

Tabelul II

Acțiunea substanțelor cercetate în doză de 100/mg/kilocorp asupra colesterolului serie total la șobolani

Mărtor	Substanțe					
	MS ₁	MS ₂	MS ₃	MS ₄	MS ₅	MS ₆
128	96	89	112	75	60	100
78	90	87	88	87	110	106
87	82	75	109	94	79	100
140	91	82	118	95	114	80
60	94	92	112	87	85	123
130	92	—	84	—	—	—
M 104	91	85	104	88	90	102
Efect de scădere %	12	18	—	15	13	—

Tabelul III

Acțiunea substanțelor studiate asupra hipercolesterolemiei experimentale la șobolani

Substanța	Scăderea colesterolului (%)
MS ₁	10
MS ₂	15,5
MS ₃	10
MS ₄	15,5
MS ₅	12
MS ₆	10
Clofibrat	57,4

9. *Acțiunea asupra glicemiei.* Șobolani normali au avut o valoare medie a glicemiei de 71,16 mg⁰/₀ ser. După tratamentul cu substanțele de cercetat cea mai mare reducere a glicemiei s-a produs la animalele care au primit substanța MS₄—de 35,64⁰/₀.

Un efect ceva mai redus au produs compuşii MS₁ și MS₃, după care scăderea glucozei sanguine a fost de 25,30⁰/₀ și respectiv, de 22,43⁰/₀. Acțiune apropiată a produs compusul MS₂, după care glicemia a scăzut cu 19,90⁰/₀.

O influență mult mai scăzută, practic absentă, se constată după substanțele MS₅ și MS₆ (tabelul IV).

10. *Acțiunea asupra metabolismului bazal la șobolan.* Din cele șase substanțe testate, cel mai activ a fost compusul MS₁, care a scăzut metabolismul bazal în medie cu 30,74⁰/₀ și 55,18⁰/₀ la o oră și, respectiv, două ore de la administrare. Fără efect sau cu acțiune scăzută au fost substanțele MS₅ și MS₃.

Substanța MS₆ reduce cu 30,08⁰/₀ după o oră metabolismul bazal al animalelor; dar efectul diminuează, după două ore scăderea este de 24,72⁰/₀, iar compusul MS₂ la două ore are un efect dublu față de cel de la o oră (tabelul V).

În comparație cu metiltiouracilul administrat în doză egală, numai compusul MS₁ este interesant în ceea ce privește efectul asupra metabolismului bazal.

Tabelul IV

Acțiunea substanțelor cercetate în doză de 100 mg/kilocorp oral asupra glicemiei la șobolani normali

Martori	Substanțe					
	MS ₁	MS ₂	MS ₃	MS ₄	MS ₅	MS ₆
85	60	47	62	50	62	75
64	63	60	58	46	64	72
62	60	70	61	50	70	74
68	60	50	50	45	68	62
78	75	53	45	38	62	60
70	55	62	—	—	75	—
M = 71,16	53,16	57,00	55,20	45,80	66,83	68,60
Efect de scădere %	25,30	19,90	22,43	35,46	6,08	3,60

Tabelul V

Acțiunea asupra metabolismului bazal la șobolan a substanțelor studiate și a metiltiouracilului administrate în doze de 100 mg/kilocorp oral

Substanța administrată	Scăderea metabolismului bazal la	
	1 oră (%)	2 ore (%)
MS ₁	30,74	55,18
MS ₂	18,06	38,08
MS ₃	8,33	18,27
MS ₄	21,78	20,75
MS ₅	—	—
MS ₆	30,08	24,72
Metiltiouracil	38,36	53,02

DISCUȚII

Derivații de tiouree studiați, prin structura lor, se apropie de unele medicamente antitiroidiene.

Faptul că au efecte reduse asupra celor mai multe aparate și sisteme din organismul animal poate să constituie un avantaj, dacă efectul de scădere a metabolismului bazal la șobolan este confirmat și de alte cercetări mai aprofundate privind acțiunea lor asupra funcției tiroidei.

În plus s-au decelat pentru aceste substanțe și acțiunile de scădere moderată a glicemiei, colesterolului total și a hipercolesterolemiei experimentale.

CONCLUZII

S-au cercetat efectele farmacodinamice a 6 noi derivați de tiouree N-substituiți, stabilindu-se că :

1. Substanțele nu modifică comportamentul animalelor, nu au acțiune asupra sistemului nervos central, nu influențează conducerea

influxului nervos în plexul lombosciatic și în fibrele nervoase periferice, sînt lipsite de acțiune asupra tranzitului intestinal normal și stimulat, nu sînt antifibrilante și n-au efect diuretic.

2. Substanțele scad moderat glicemia, colesterolul seric total și hipercolesterolemia experimentală la șobolan.

3. Substanțele diminuează cu aproximativ 30% metabolismul bazal la șobolan.

Prin ultimele două tipuri de acțiuni, produșii sînt interesați și se impun studii mai intense pentru aprofundarea activității lor farmacodinamice.

BIBLIOGRAFIE

1. BENSLAY D. N., CUTCHEON Mc R. S. — *J. pharm. Sci.*, 1971, 50, 760.
2. CICERO T. J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1974, 208, 1, 5—13.
3. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 2, 123—128.
4. DOBRESCU D. — Caiet de lucrări practice de farmacodinamie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.
5. DOBRESCU D. — *Farmacodinamia*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.
6. GOODMAN L., GILMAN A. — *The pharmacological basis of therapeutics*, Ed. Mac Millan Co, Londra-New York, 1971.
7. GYRES K., KNOLL J. — *Pol. J. Pharmac. Pharm.*, 1975, 27, 5, 257—64.
8. HATANO N., SOHJI Y., KAWASCHIMA K., KANEKO H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 121, 11, 1628—1633.
9. JOHNSON G. A., KIM R. G., BOUKMA S. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1972, 180, 539—543.
10. KUEHNE M. E., LAMBERT B. F. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 4 278.
11. LAVY V. I., MULDER D. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1969, 178, 2, 437—445.
12. MARCHI E. DE, TORRIELLI M. — *Chim. Therap.*, 1968, 3, 3, 210—213.
13. MISSIR AL., ZOTTA V. — Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. II. 3,4,5-Trimetoxibenzoil-tioureide (sub tipar).
14. SCHLITTER E., MULLER J. M., BEIN J. H. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, 75, 4 870.
15. SIMONYI J., BOTHE L., VERNES Z. — *Acta pharm. Hung.*, 1964, 34, 3, 114—120.
16. THYBUSCH D. — *Pharmazie*, 1966, 21, 310.
17. VARGHA L., KASZTREINER E., BORSY J., KARKAS L., KUSZMANN J., DUMBOVICH B. — *Biochem. Pharmacol.*, 1962, 11, 639.
18. ZURKOWSKI P. — *Clin. chem. Acta*, 1964, 10, 5, 451—453.

Articol intrat în redacție la 1.XII.1976

Indicele de clasificare : 547.581.2

SUMMARY

Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Al. Missir — PHARMACODYNAMIC INVESTIGATIONS ON SOME NEW THIOUREIDS OF 3,4,5-TRIMETHOXY-BENZOIC ACID. NOTE I

Investigations were carried out on the pharmacodynamic effects of some N-substituted thioureaids of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid, after preliminary determination of their acute toxicity for mice.

The substances obtained slightly diminish glycemia, total serum cholesterol and hypercholesterolemia induced by injection of triton WR 1339 (in a dose of 500 mg/kg body weight).

All the substances lowers basal metabolism in the rat, the effect of product MS₁: 1-(3,4,5-trimethoxybenzoil)-3,3-diethylthiourea, being similar to that produced by the standard substance methylthiouracyl.

Uleiul volatil din inflorescențele de *Achillea millefolium* L. din județul Sălaj

Honorius Popescu, Eva Katz

Disciplina de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

În 16 probe de inflorescențe de *A. millefolium* L., din flora spontană a județului Sălaj, conținutul de ulei volatil este cuprins între 0,18‰ și 0,37‰, media fiind de 0,29‰. Azulenul din ulei variază între 6,1‰ și 19,3‰, media fiind de 12,11‰. Conținutul de ulei volatil este, în general invers proporțional cu concentrația azulenică. Prin cromatografie pe strat subțire s-au constatat și alte variații în compoziția chimică a uleiului volatil.

Plante

Uleiuri volatile

Uleiul volatil de coada șoricelului (*Achillea millefolium* L.) se poate clasifica printre produsele naturale cu valoare terapeutică însemnată. Dintre componentele sale, camazulena — descoperită mai întâi în uleiul volatil din flori de mușetel — este cea mai activă farmacologic.

În ultima vreme, în România s-au demonstrat efectele reparatorii ale uleiului volatil de coada șoricelului în tratamentul arsurilor survenite în radioterapie (1), efecte antiinflamatoare (2, 3), antimicotice (4) și protectoare în ulcerele gastrice experimentale (5). S-a mai cercetat compoziția chimică a plantei și a uleiului volatil de proveniență românească (1, 6, 7, 8, 9).

În intenția de a completa cunoștințele actuale despre florile de coada șoricelului de proveniență românească, au fost analizate 16 probe diferite, obținute din loturi de câte 3 kg, recoltate din flora spontană a județului Sălaj, în luna august 1976, de studenții Facultății de farmacie din Cluj-Napoca.

S-au cercetat: conținutul în ulei volatil (10, 11), conținutul azulenic prin determinări fotocolorimetrice, precum și cromatogramele pe strat subțire de silicagel G, dezvoltate cu toluen + acetat de etil 90 + 10 (12) și revelate cu vanilină (13).

REZULTATE ȘI INTERPRETARE

În probele recoltate din județul Sălaj, conținutul de ulei volatil al florilor de coada șoricelului variază între 0,18‰ și 0,37‰, exprimat în ml/100 g material vegetal lipsit de umiditate, după cum rezultă din tabelul I.

E. Gildemeister și Fr. Hoffman (14) menționează o minimă de 0,24%, W. Peyer (15) a determinat 0,35% ulei volatil, iar F. Benzinger (16) a găsit o minimă de 0,12%. Concentrația de 0,37% este sub valorile găsite de autorii citați, care au determinat maxime de 0,50% (14,

Tabelul I

Conținutul în ulei volatil și concentrațiile azulenice ale probelor din județul Sălaj

Nr. crt.	Locul recoltării	Ulei volatil %	Azulene % în ulei
1	Creaca	0,18	11,0
2	Cuzăplac	0,20	18,1
3	Poarta Sălajului	0,22	19,3
4	Gilgău-Almașului	0,23	15,0
5	Zalău-2	0,25	13,2
6	Jibou	0,26	15,8
7	Dobrocina	0,27	15,6
8	Voivodeni	0,29	7,4
9	Zalău-3	0,30	12,1
10	Rogna	0,30	9,5
11	Năpradea	0,30	8,9
12	Gilgău-pe-Someș	0,34	10,4
13	Malădia	0,35	7,5
14	Almaș	0,35	7,0
15	Gîrbou	0,37	16,8
16	Zalău-1	0,37	6,1
Valori medii		0,29	12,11

15). În țara noastră, determinări efectuate în condiții similare au avut ca rezultat concentrații de 0,07%—0,49% ulei volatil în inflorescențe din județul Alba (8) și concentrații de 0,09%—0,45% ulei volatil în inflorescențe din județul Cluj (9). Minima județului Sălaj a fost găsită în proba recoltată de pe teritoriul localității Creaca, iar maxima în probele Gîrbou și Zalău-1.

Valoarea medie a concentrației de ulei volatil, de 0,29%, se situează între cele două medii determinate pentru județele Alba și Cluj, ale căror valori sînt 0,31% (8), respectiv 0,24% (9). Este însă mult mai mică decît conținutul de 0,52% al florilor recoltate din culturi de *A. millefolium* L. (17).

Determinarea proporției de azulene în ulei conduce la valori care se cuprind între 6,1% și 19,3% cu o medie de 12,11%. Concentrația minimă a fost găsită în proba Zalău-1, care era în același timp una din probele cele mai bogate în ulei volatil. Concentrația maximă a fost găsită în proba recoltată pe teritoriul localității Poarta-Sălajului. Media de 12,11% este superioară concentrației medii de 9,36% determinată pe inflorescențe din județul Alba (8), precum și mediei de 9,53% determinată pentru județul Cluj (9), dar incomparabil mai mică decît conținutul de 81,0% azulene din uleiul volatil din flori de *A. millefolium* L. din culturi (17).

În altă ordine de idei, se poate semnală, în general, o proporționalitate inversă între conținutul de ulei volatil și concentrația azulenică a uleiului. Media concentrațiilor azulenice ale primelor 8 probe din

tabelul I mai sărace în ulei volatil, este de 14,4⁰/. Același calcul efectuat pe probele numerotate de la 9 la 16, mai bogate în ulei volatil, dă un conținut de 9,8⁰/% azulene. Conținutul mediu în ulei volatil pentru probele 1—8 este de 0,24⁰/%, iar pentru probele 9—16 este de 0,34⁰/%.

Pe cromatogramele probelor din județul Sălaj s-au identificat, în general, componentele cele mai frecvente ale uleiului volatil din inflorescențele de *A. millefolium* L. de proveniență românească (18). S-au remarcat însă unele variații în compoziția chimică, diferite de variația concentrației azulenice și anume: în probele Zalău-3 și Creaca — lipsa 1,8-cineolului, în proba Gilgău-Almașului — lipsa acetatului de bornil, o probă foarte bogată în terpineol — proba din Voivodeni, precum și două probe în care a fost prezentă o componentă neidentificată, ce se revelează în roz sub pata de 1,8-cineol.

BIBLIOGRAFIE

1. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA — Teză de doctorat, 1962, I.M.F., Tg. Mureș.
2. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G., KOVÁLSZKY E. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1966, 12, 4, 423.
3. POPOVICI ADRIANA, LUPSA M. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1969, 15, 1, 19.
4. FOPOVICI ADRIANA, PÊTER MARIA, SCEDÔ C. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1970, 16, 3—4, 381.
5. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, ÁDÁM S., CĂLIN D. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1968, 14, 3, 331.
6. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 9, 12, 729.
7. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G. — *Revue roum. biol., série botanique*, 1969, 14, 345.
8. POPESCU H., WINAND H. — Uleiul volatil din inflorescențe de *A. millefolium* L. din jud. Alba, *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1976.
9. POPESCU H., WINAND H. — *Clujul med.*, 1977, 50, 1, 78.
10. STAHL E. — *Naturwissenschaften*, 1952, 39, 551, citat de AUSTER F., Schäffer Johanna, *Arzneipflanzen* 17 L., 47 *A. millefolium* L., Leipzig, 1958.
11. * * * — *Farcopeea română* ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.
12. POPESCU H., POP VETURIA, OPFERMANN CLARA — *Rev. chim.*, 1974, 25, 2, 160.
13. LUCK NER M. — *Prüfung von Drogen*, Gustav Fischer-Verlag, Jena, 1966.
14. GILDEMEISTER E., HOFFMANN F. — *Die ätherischen Ole*, Bd. VII, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
15. PEYER W. — *Dtsch. Apoth.*, 1940, 55, 1.
16. BENZINGER F. — *Acta pharm. jugosl.*, 1957, 7, 49.
17. LAZA A. — *Natura*, seria biol., 1968, 4, 72.
18. POPESCU H., KATZ EVA — *Lucrările Congresului Federației internaționale farmaceutice*, La Haye, 1977.

Articol intrat în redacție la 13.III.1977

Indicele de clasificare: 615.32 *Echillea millefolium*

SUMMARY

Honorius Popescu, Eva Katz — VOLATILE OIL IN *ACHILLEA MILLEFOLIUM* L. INFLORESCENCE IN THE DISTRICT OF SĂLAJ

The volatile oil contents of 16 samples of *A. millefolium* L. inflorescences, from the native flora of the Sălaj district, ranged between 0.18 and 0.37⁰/%, with a mean of 0.29⁰/%. The azulene content in the oil varied between 6.1 and 19.3⁰/%, in the mean 12.11⁰/%. The volatile oil content was as a rule in inverse proportion to the azulene concentration. Thin layer chromatography also revealed other variations in the chemical composition of the volatile oil extracted.

РЕЗЮМЕ

Гонориус Попеску, Ева Кац — ЛЕТУЧЕЕ МАСЛО СОДЕРЖАЩЕЕСЯ В ЦВЕТАХ ВИДА *ACHILLEA MILLEFOLIUM* В УЕЗДЕ СЭЛАЖ.

В 16 пробах цветов *A. millefolium* L. — спонтанная флора уезда Сэлаж, — содержание летучего масла колеблется в пределах 0,18% и 0,37% при среднем значении 0,29%. Азулены масла варьируют в пределах 6,1% и 19,3%; в среднем = 12,11%. Содержание летучего масла вообще обратно пропорционально концентрации азулена, а при помощи тонкослойной хроматографического метода, были констатированы также и другие колебания в химического состава летучего масла.

RECENZIE

ANALIZA CHIMICO-TOXICOLOGICA (DIE TOXICOLOGISCH-CHEMISCHE ANALYSE)

R. K. Müller

Theodor Steinkopff-Verlag, Dresda 1976

În prima parte a lucrării sînt prezentate noţiuni generale de toxicologie: definiţia toxicului şi a toxicităţii, absorbţia, metabolizarea şi eliminarea toxicilor din organism, intoxicaţii acute şi cronice, factorii care determină toxicitatea unei substanţe, principiile fundamentale de diagnostic şi tratament ale intoxicaţiilor, mecanismele de biotransformare şi eliminare a toxicilor.

Principalele modificări anatomopatologice apărute în intoxicaţii sînt tratate într-un capitol separat.

După prezentarea modului de organizare a unui laborator de toxicologie, sînt discutate pe larg metodele principale utilizate în analiza toxicologică. În funcţie de natura toxicului, pentru extragere din mediul biologic sînt utilizate: mineralizarea, dializa, distilarea, extragerea directă cu solvenţi organici adecvaţi. Sînt prezentaţi factorii care influenţează extracţia.

Dintre metodele utilizate în toxicologie pentru separarea toxicilor, în lucrare sînt prezentate: cromatografia în strat subţire, cromatografia pe coloană, electroforeza, gazcromatografia. Pentru identificarea toxicilor sînt discutate pe larg metode moderne de lucru: spectrometria în UV şi IR, spectrometria atomică de absorbţie, spectroscopia care utilizează rezonanţa magnetică nucleară.

O parte importantă din lucrare este afectată analizei chimico-toxicologice speciale. Toxicii minerali şi organici sînt prezentaţi sub forma unor monografii, care cuprind: denumirea chimică, sinonime, formula structurală (în cazul compuşilor organici), toxicitatea faţă de diferite specii de animale, descrierea simptomatologiei intoxicaţiilor acute şi cronice, mecanismul acţiunii toxice, metodele analitice utilizate pentru evidenţierea toxicului. În unele cazuri se fac referiri la dozele toxice pentru om. Monografia fiecărei substanţe este însoţită de bibliografie.

Pentru înlesnirea analizei toxicologice, sub forma unor tabele sînt prezentate punctele de topire ale diferiţilor toxici, valorile R_f -urilor în funcţie de natura fazei mobile, reactivii specifici folosiţi în analiza cromatografică, valorile maximelor de absorbţie caracteristice analizelor spectrale în UV şi IR.

În încheierea lucrării sînt inserate cele mai importante date, care au marcat dezvoltarea toxicologiei ca ştiinţă.

Dr. Gh. Dănilă

Disciplina de toxicologie, I.M.F. Iaşi

Determinări morfoanatomice și histochemice privind localizarea principiilor lignanice în frunzele speciilor de *Juniperus communis* (L.) și *Juniperus sabina* (L.)

G. Gaiță, Eliza Ghiuru

Institutul de medicină și farmacie, Iași

REZUMAT

Se analizează anatomia frunzei la cele două specii de *Juniperus* pentru a putea pune în evidență localizările histochemice. Se constată o colorare diferențiată a celulelor din mezofil care conțin podofilotoxină sau omologii săi. În structura frunzelor se descriu unele adaptări legate de rezistență și condiții de mediu.

Plante

Cu ocazia unor comunicări anterioare (3, 4) a fost semnalată prezența unor principii active cu structură lignanică în masa verde a speciilor de *J. communis* și *J. sabina*, fam. *Cupressaceae*. Identificarea și izolarea podofilotoxinei din masa verde a acestor specii (2, 5, 6) ne-a pus problema cercetării zonei histologice de formare și acumulare a acestui principiu activ. În lucrarea de față prezentăm studiul morfoanatomic și determinările histochemice efectuate în vederea localizării principiilor lignanice, în mezofilul frunzelor de *J. communis* și *J. sabina*. Determinarea prezenței podofilotoxinei și a omologilor săi în frunzele acestor specii își justifică importanța în utilizarea acestor substanțe ca materie primă de semisinteză în obținerea de derivați cu acțiune citostatică, cunoscut fiind faptul că însăși podofilotoxina este un principiu activ dotat cu proprietăți antimitotice.

Studiul morfoanatomic. Frunzele de *J. communis* sînt aciculare, așezate în verticile de cîte trei. Secțiunea transversală prin frunză (fig. 1) arată un contur turtit, proeminent la fața inferioară. Epiderma este formată dintr-un strat de celule cu pereții îngroșați. Celulele sînt acoperite de o cuticulă care prezintă îngroșări diferite legate de prezența hipodermului. Stomatele sînt dispuse la același nivel; epiderma este epistomatică. În stratul imediat următor, sub epidermă, se află hipodermul. Acesta se întinde pe fața inferioară a frunzei, pe margini, continuîndu-se pe fața superioară numai de o parte și alta pe cîte o mică porțiune; la marginile frunzei este alcătuit din 2—3 straturi de celule. Remarcăm o dispoziție a hipodermului ce asigură rezistența frunzei. Celulele din hipoderm au formă poligonală cu pereții puternic îngroșați,

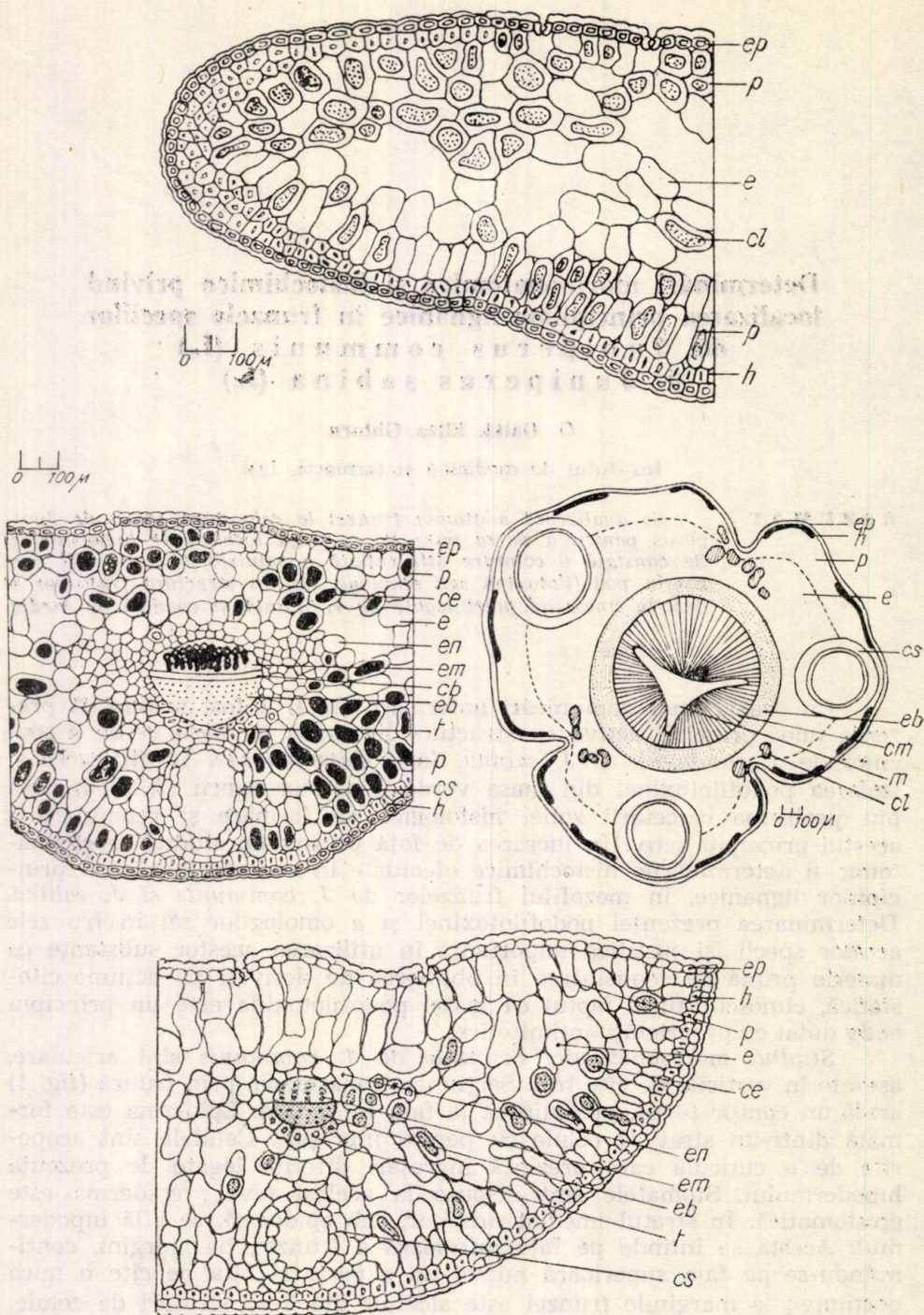


Fig. 1, 2, 3, 4 — Anatomia frunzei a două specii de *Juniperus communis* (L.), și *Juniperus sabina* (L)

ep = epidermă ; p = țesut palisadic ; l = țesut lacunos ; cl = celule colorate ; h = hipo-
derm ; en = endoderm ; lb = liber ; lm = lemn ; t = teacă de sclerenchim ; cs = canal
secretor ; m = măduvă ; cb = cambiu.

lignificați și cu lumen foarte îngust. Legat de hipoderm se evidențiază o cuticulă groasă, numai la celulele epidermice situate în porțiunea în care acesta lipsește.

Mezofilul prezintă următoarea alcătuire: la fața superioară, se află 2—3 straturi de celule dreptunghiulare poligonale, unele cu marginile rotunjite, cu spații mici sau mai mari, constituind un țesut asemănător unei palisade (subpalisadă). Pe fața inferioară se dispune un țesut palisadic tipic. În rest, mezofilul este alcătuit din celule de forme diferite, alungite, cu spații mari aerifere, formînd în ansamblu un țesut lacunos. Frunza (fig. 2) este străbătută de unica nervură, constituită dintr-un singur fascicul libero-lemnos, la care se poate evidenția cambiumul. Fasciculul este însoțit în dreptul liberului, de o bandă de sclerenchim și se găsește înglobat într-un țesut parenchimatic, alcătuit din celule mici. El este delimitat de endoderm. În dreptul fasciculului libero-lemnos, către fața inferioară a frunzei, se dispune un canal secretor mare, constituit dintr-un strat de celule secretoare, înconjurat de un strat de celule parenchimatice.

Frunzele de *J. sabina* sînt solzoase, mici, dispuse în șiruri, imbricate, alipite de lujer. Secțiunea transversală la baza frunzei, acolo unde aderă cu tulpina (fig. 3) scot în evidență: tulpina înconjurată de trei frunze, fiind alcătuită dintr-o scoarță foarte îngustă, liberul sub formă de cilindru care înconjură o zonă compactă de lemn, iar la centru măduva. În structura frunzei se remarcă epiderma întărită de un hipoderm întrerupt, mezofilul bifacial și un canal secretor mare.

Analizînd partea folială care proemină în afara tulpinii, comparativ cu cea a frunzei de *J. sabina* se constată (fig. 4); epiderma epistomatică fiind acoperită cu o cuticulă foarte groasă la față lipsită de hipoderm. Hipodermul alcătuit numai dintr-un strat de celule se plasează la partea inferioară.

Mezofilul se apropie de structura ecvifacială (izobilaterală), avînd țesutul palisadic mai bine reprezentat pe fața ventrală. Țesutul lacunos prezent este dezvoltat la niveluri superioare unde formează lacune mari, delimitate prin șiruri de celule. Fasciculul conducător are aceeași structură ca la specia precedentă, de asemenea canalul secretor pe care nu-l vom mai găsi spre vîrfurile frunzei.

Determinări histochimice. S-au folosit reactivi de culoare a ligninei în vederea localizărilor substanțelor lignanice în celulele din mezofilul frunzelor. Conform tabelului sînt evidențiate rezultatele colorațiilor efectuate și a localizărilor respective. Secțiuni transversale prin frunzele proaspete s-au tratat cu reactivi respectivi, obținîndu-se preparate care au fost analizate față de un martor. Din reactivii folosiți, numai unii au dat colorații și localizări distincte, cele mai bune localizări histochimice obținîndu-se la colorarea cu soluție verde iod și reactivul brun-Bismark. Mai puțin concludente sînt preparatele obținute prin colorațiile cu timol, hidrochinonă și clorură ferică; ceilalți reactivi nu au dat colorații evidente.

În fig. 1—4 se remarcă în frunza de *J. communis*, cît și *J. sabina* prezența unor celule cu conținut prin care am indicat substanțele lignanice. La tratare cu verde iod acestea s-au colorat în verde. Ele se găsesc în mezofilul frunzei, atît în țesutul palisadic, cît și în cel lacunos. În mod identic, dar colorat mai intens în verde, apar vasele lemnoase

din fasciculul conducător, datorită ligninei care impregnează pereții. Secțiunile colorate cu brun-Bismark arată prezența în aceleași zone de mezofil a celulelor colorate în brun.

Rezultatele colorațiilor cu reactivi de culoare a ligninei

Nr.	Reactivul	Colorația	Observația
1.	sol. hidrochinonă 6 ⁰ / ₀	verde-măslinie	slab-pozitivă
2.	sol. anilină 15 ⁰ / ₀	galbenă	negativă
3.	sol. rezorcină 5 ⁰ / ₀	albastră	slab-pozitivă
4.	sol. timol 6 ⁰ / ₀	verde	slab-pozitivă
5.	sol. clorură ferică	brună	pozitivă
6.	sol. verde iod	verde	intens-pozitivă
7.	sol. fluoroglucină	roșu	slab-pozitivă
8.	sol. brun-Bismark 1 ⁰ / ₀	brun	pozitivă
9.	sol. safranină 1 ⁰ / ₀	roșu-violet	negativă
10.	sol. fucsină 1,5 ⁰ / ₀	roșie	negativă
11.	sol. orceină 2 ⁰ / ₀	roșie	negativă
12.	sol. alfanaftol 2 ⁰ / ₀	albastră-verzuie	slab-pozitivă

CONCLUZII

Cu ocazia unor cercetări anterioare a fost pusă în evidență prezența podofilotoxinei în frunzele speciilor *Juniperus communis* și *Juniperus sabina*. Podofilotoxina este o substanță de natură lignanică, dar reprezintă numai un monomer lignanic. Ca atare, nu putem conchide că celulele din mezofil care s-au colorat în verde sau brun reprezintă o localizare a podofilotoxinei.

Coloranții verde iod și brun-Bismark colorează elementele lignificate ca și alte macromolecule naturale prin asocierea lor la grupările reactive de pe suprafața acestor macromolecule.

Putem presupune însă că în celulele de care vorbim are loc un proces de polimerizare a monomerilor lignanici, ceea ce ar explica colorațiile, și că unul din acești monomeri ar putea fi podofilotoxina sau omologii săi. În sprijinul acestei păreri este colorarea diferențiată a celulelor din parenchimul foliar. Totodată cu studiul localizărilor respective putem face și aprecierile cantitative asupra acestei substanțe în țesutul respectiv.

Analiza structurii frunzelor la cele două specii *J. communis* și *J. sabina* a scos în evidență unele adaptări legate de rezistența frunzelor și condițiile de mediu. Astfel, prezența și dispunerea hipodermului cu întreruperi asigură o mai mare rezistență. Formarea stomatelor numai pe epiderma superioară determină o reducere a transpirației, ca și pătura de cuticulă foarte groasă acolo unde hipodermul lipsește. Mezofilul ecvifacial este mai bine conturat la *J. sabina*, deoarece și poziția frunzelor este aproape verticală. Teaca de sclerenchim de la baza fasciculelor asigură o rezistență pentru partea mediană a frunzei unde se află canalul secretor neîntărit de inel mecanic.

BIBLIOGRAFIE

1. Flora R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., 1952, vol. I, 182—183.
2. GAIȚĂ G. — Teză de doctorat, 1974, 305—315.
3. GAIȚĂ G. — Comunicare U.S.S.M., 27.II.1976.

4. GRIGORESCU E., GAIȚĂ G. — Comunicare la al VI-lea Congres național de farmacie, 1973, București, 4—6 iulie, U.S.S.M., 441.
5. KUPCHAN M., HEMINGWAY J. C. — *J. pharm. Sci.*, 1965, 54, 659.
6. SEREBRIAKOV A. P., FILITIS L. N., UTKIN M. — *Jurnal* 1961, 31, 1731.

Articol intrat în redacție la : 30.IX.1976

Indicele de clasificare : 615.32 *Juniperus*

SUMMARY

G. Gaiță, Eliza Ghiuru — MORPHOANATOMIC AND HISTOCHEMICAL DETERMINATION OF THE LOCATION OF LIGNAN PRINCIPLES IN *JUNIPERUS COMMUNIS* (L) AND *JUNIPERUS SABINA* (L) LEAVES

The anatomy of the leaves of the two *Juniperus* species was analyzed in order to detect the histochemical locations. Differential staining of the mesophil cells, containing podophylotoxin or its homologues, was obtained. Certain adaptation reactions in the structure of the leaves, connected with resistance and environmental conditions, are described.

РЕЗЮМЕ

Г. Гаицэ, Элиза Гюру — АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЛИГНИНОВЫХ НАЧАЛ В ЛИСТЬЯХ ВИДОВ *JUNIPERUS COMMUNIS* (L) и *JUNIPERUS SABINA* (L)

Авторы анализировали анатомию листьев у 2 видов „*Juniperus*“ для того, чтобы выявить химические локализацию. Было константирована дифференцированная окраска клеток мезофилы, которые содержат подофилотоксин или его гомологи. В структуре листьев описываются некоторые адаптации, связанные с резистентностью и условия среды.

Congresul Federației internaționale farmaceutice

Între 5 și 9 septembrie 1977 au avut loc la Haga (Olanda) lucrările celui de al 37-lea Congres internațional al științelor farmaceutice al Federației internaționale farmaceutice.

Deschiderea Congresului a fost făcută de președintele F.I.P. dr. J. H. M. Winters, în prezența oficialităților, în frunte cu primarul orașului. În același cadru festiv, la care au participat reprezentanți din peste 70 de țări, președintele Consiliului științific al F.I.P., prof. A. H. Beckett, a prezentat un referat explicativ al tematicii Congresului, iar prof. J. Tinberger (S.U.A.) referatul „Diverse aspecte ale progresului tehnologic”.

Congresul a fost axat pe dezbaterile temei: „Formularea și prepararea formelor dozate, dezvoltarea tehnologiei și influența lor asupra preparării și administrării medicamentelor”. În acest scop au fost organizate un simpozion principal și simpozioane paralele.

Importanța ansamblului de factori care contribuie la asigurarea calității medicamentelor a fost expusă de prof. A. H. Beckett.

Printre referatele prezentate la simpozionul principal menționăm „Factorii de formulare pentru medicamentele administrate pe cale orală, locală și parenterală”, de prof. R. Voigt (R. D. Germană) și dr. L. Ernerot (Suedia), iar concluziile și perspectivele au fost expuse de prof. T. Higuki (S.U.A.).

În cadrul simpozioanelor paralele au fost dezbătute 4 probleme:

1. *Substanțe medicamentoase PRO-DRUGS*. Discuțiile s-au purtat pe marginea referatelor „Probleme și metode de contact” — dr. V. Stella (S.U.A.); „Studii și aspecte analitice”, — dr. D. Westerlund (Suedia), și „Relații structură — activitate”, dr. prof. W. Soudijn (Olanda).

2. *Efecte FIRST PASS* cu referatele: „Influența căii de administrare” — prof. C. Jacquot (Franța); „Metabolismul medicamentelor, asociat problemelor *pro-drugs* și căile de administrare” — prof. L. Smith (Anglia) și „Consecințele pentru calea de administrare și pentru prepararea formelor dozate” — dr. A. Bieder (Franța).

3. *Mecanismul de eliberarea substanțelor medicamentoase* cu referatele: „Introducere asupra aspectelor fizicochimice” — prof. J. Carstensen (S.U.A.); „Forme dozate solide și semisolide” — prof. B. C. Lippold (R. F. Germania) și prof. J. Wepierre (Franța).

4. *Aspecte fizico-chimice și tehnologice*, cu referatele: „Tehnologia pulberilor” — prof. M. Treisnel (Franța); „Tehnica de granulare” — dr. H. Larsen (Olanda) și „Principiile de bază ale fabricării comprimatelor” — prof. C. Fürer (R. F. Germania).

O zi a Congresului a fost rezervată pentru prezentarea a 146 lucrări științifice, din următoarele domenii:

- tehnica farmaceutică,
- biofarmacie,
- analiza și controlul medicamentelor,
- farmacognozie și produse naturale,
- farmacologie și biochimie,
- chimie medicală.

În general activitatea s-a desfășurat în cadrul celor 8 secții ale F.I.P.

1. *La secția farmaciștilor de sptal*, lucrările și referatele au fost axate pe următoarele probleme:

- medicamente radioactive, fabricare și control;
- alimentație parenterală, fabricație și control;
- dezvoltarea preparatelor dermatologice pentru folosirea în spitale;
- manipularea agenților citostatici în serviciile spitalicești;

- probleme de evaluare a securității preclinice la noile medicamente ;
- raționalizarea terapiei medicamentoase — un singur dozaj pe zi ;
- dezvoltarea unei baze materiale în scopul unui tratament prin informare ;
- modul de condiționare (ambalaj) din punctul de vedere al farmaciei de spital ;

- farmacia și utilizarea de tehnici farmaceutice ale Statelor Unite.

2. *La secția farmaciștilor militari* au fost dezbătute probleme de stocaj și de control al citorva medicamente importante în serviciul sănătății din armată.

3. *La secția pentru studiul plantelor medicinale* s-au discutat probleme legate de izolarea de noi substanțe cu acțiune terapeutică și cultura plantelor medicinale. Această secție a organizat o vizită la V.N.K. (Organizarea cooperativelor olandeze pentru cultura plantelor medicinale și aromatice) și la Grădina botanică de la Arnhem.

4. *Secția presă și documentare* a dezbătut, în cadrul unui colocvii, aspectele legale și profesionale de selecție a medicamentelor de către farmacist. R. C. Johnson (California), în expunerea sa, a subliniat importanța selecționării medicamentelor de către farmacist. J. L. Fink (Philadelphia) s-a referit la responsabilitatea legală a farmacistului în această problemă iar J. Swarbrick (Anglia) a prezentat argumentele opuse selecționării medicamentelor de către farmacist. Mulți participanți la acest colocvii au discutat diverse aspecte ale acestei probleme controversate, având în vedere rezultatele obținute în Olanda și S.U.A. unde practica selecționării medicamentelor de către farmacist este legalizată.

În cadrul aceleiași secții au fost expuse probleme legate de: „Influența excipienților, a condițiilor de fabricare și conservare asupra biodisponibilității medicamentelor”, „Evaluarea formulării medicamentelor și influența lor asupra selecției”, „Experiența selecționării medicamentelor în Canada și S.U.A.”.

În continuare, au fost dezbătute probleme legate de „Metodologia de măsurare a prescripțiilor medicamentoase”. Au fost prezentate două metode pentru stabilirea consumului de medicamente, elaborate de dr. D. E. Knapp (S.U.A.). De asemenea, a fost expus un raport final asupra „Medicamentelor în medicină — farmacistul clinician”, de un colectiv condus de dr. G. Archambault (S.U.A.).

5. *La secția farmaciștilor din industrie* a avut loc un colocvii cu tema: „Elemente fundamentale ale formulării”. Dintre referatele mai importante menționăm: „Alegerea excipienților considerați farmaceutici și legali” — dr. H. Hess (Elveția); „Câteva probleme legate de formularea specialităților farmaceutice” — J. F. Torabloom (Suedia) și „Concepții generale pentru pregătirea unităților de producție farmaceutică” — M. D. Simmonds (Anglia).

6. *Secția farmaciștilor de oficiină* a organizat un simpozion cu tema: „Aplicarea principiilor unei bune preparări în activitatea farmacistului de oficiină”. O expunere a abordat aspectele generale ale acestei probleme — prof. Marchetti (Italia); altele, „Stabilitatea preparatelor” — L. S. Nelsen (Danemarca) și „Incompatibilități” — M. Thevnet (Franța).

Au urmat 9 comunicări, în care au fost expuse experiențele de ordin teoretic și practic ale farmaciștilor din domeniul farmaciei de oficiină.

7. *Secția farmaciștilor biologi* a ținut o ședință în care au fost prezentate 5 comunicări științifice cu subiecte de mare actualitate din domeniul biologiei clinice.

8. *Secția Academiei* a organizat, la Universitatea din Leyde, un colocvii asupra: „Studiului farmacochimic în farmacie”. Au fost prezentate referate de către prof. R. Rowland (Anglia), prof. D. D. Breimer (Olanda) și dr. T. S. Foster (S.U.A.).

În continuare au fost comunicate cercetări personale tratând probleme ca: formarea unui farmacist cu un orizont larg în problema bolnavilor, organizarea educării farmacistului, tendințe actuale în învățământul farmaceutic.

Comitetul laboratoarelor și serviciilor oficiale de control al medicamentelor a organizat o masă rotundă cu tema: „Specificațiile analitice și normele relative ale controlului produselor finite”. Pe baza referatelor expuse, au fost dezbătute probleme legate de aspectele fizicochimice, microbiologice și biologice.

Congresul F.I.F. a constituit o manifestare de prestigiu a științelor farmaceutice pe plan internațional.

Al 38-lea congres internațional al științelor farmaceutice al F.I.P. cu tema „Farmacovigilența”, va avea loc la Cannes (Franța) între 4 și 9 septembrie 1978.

N.B. — Documentația Congresului de la Haga (Inclusiv volumul cu rezumatele lucrărilor) se găsește la biblioteca U.S.S.M., București.

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M.

Filiala Braşov

Sedinţe de comunicări ale Secţiei de farmacie
Şedinţa din 14.IV.1977

1. Farm. *Elena Boceanu*, farm. *Cornelia Voicu* — Probleme de control al medicamentelor în noua Farmacopee română
2. Farm. *Adina Călinescu*, farm. *Mariana Radu* — Studiu comparativ, între F. R. ed. a VIII-a şi a IX-a, al capitolului „Soluţii oftalmice“

Şedinţa din 25.V.1977

1. Farm. *Elena Stoia* — Studiu comparativ al capitolelor suspensii şi emulsii din Farmacopeea română, ed. a VIII-a şi a IX-a.
2. Farm. *Iulia Proca* — Monografii noi din Farmacopeea română, ed. a IX-a, Otoguttae şi Rhinoguttae

Şedinţa din 29.VI.1977

1. Farm. *Mariana Radu*, farm. *Alexandrina Văcaru* — Informare asupra Consfăţuirii de farmacie, Sibiu, mai, 1977
2. Farm. *Maria Kovacs* — Cromatografia în fază gazoasă a uleiului de lavandă românească.

Filiala Sibiu

CONCLUZII

Consfăţuirea de farmacie cu tema „Baze de unguente“
Sibiu, 28.V.1977

Lucrările Consfăţuirii interjudeţene de farmacie s-au desfăşurat cu participarea unor cadre didactice din centrele universitare Cluj-Napoca şi Tirgu-Mureş, a numeroşi specialişti din Braşov, Reşiţa, Alba Iulia, Sf. Gheorghe, Deva, Bucureşti, precum şi a majorităţii farmaciştilor din judeţul Sibiu.

Tema pusă în discuţie „Baze de unguente“ a scos în evidenţă o serie de lacune, deficienţe şi dificultăţi în practica farmaceutică actuală, constituind în acelaşi timp o tribună de afirmare şi cunoaştere a unor preocupări în acest domeniu, valoroase prin originalitatea lor, unele aflate în faza omologării, altele la prima comunicare publică.

De asemenea, unele comunicări cu temă de graniţă, ca şi participarea unor medici clinicieni de prestigiu au permis efectuarea unui util schimb de opinii, concretizat în următoarele concluzii :

1) Necesitatea cunoaşterii celor şapte baze de unguent înscrise în Farmacopeea română ed. a IX-a, atât de către farmacişti, cit şi de către medici.

2) Cunoaşterea unguentelor cu diferite substanţe active, inserate în Formularul farmaceutic.

3) Respectarea prevederilor cuprinse în „Monografia de unguente“.

4) Necesitatea adăugării unui conservant adecvat în bazele de unguent, ţinându-se seama de compatibilitatea sa cu baza de unguent şi substanţele active.

5) Cunoaşterea incompatibilităţii bazelor moderne cu substanţele active.

6) Substituirea unor excipienţi din import greu accesibili, cu formule de baze de unguent din ţară.

7) Efectuarea unor cercetări care să conducă la precizarea unor baze de unguent oftalmice în Farmacopeea română.

8) Semnalarea către Comisia de farmacovigilenţă a diverselor acţiuni adverse, observate după aplicarea unguentelor industrializate sau magistrale.

9) Cunoaşterea unor înlocuitori ai lanolinei, vaselinei şi ai altor excipienţi, care lipsesc temporar din farmacii.

- 10) Intensificarea cercetărilor pentru găsirea unor baze de unguent nazale.
- 11) Valorificarea unor materii prime de origine animală, vegetală, minerală, în scopul utilizării lor ca bază de unguent.
- 12) Testarea și utilizarea pe scară largă a grăsimilor hidrogenate.
- 13) Specializări în domeniul dermopreparatelor și abordarea unor teme din acest domeniu în cadrul unor manifestări (consfătuiri, simpozioane, mese rotunde) organizate de U.S.S.M.
- 14) Recomandarea să se tindă la prescrierea tratamentului și a substanțelor active de către medic și să se lase la latitudinea farmacistului alegerea bazei de unguent.

Conf. dr. farm. **Adriana Popovici**
 Tirgu Mureș
 Farm. pr. **Alice Stoiacovici**
 Sibiu

COMEMORARE

În amintirea profesorului dr. doc. Dumitru Ștefănescu

A trecut mai bine de un an de când a plecat dintre noi profesorul D. Ștefănescu, eminentă personalitate didactică și științifică a învățământului superior universitar. Remarcabilul dascăl, ce s-a dăruit cu generozitate multor generații de studenți și a format, cu deosebită competență, atîția urmași cu care azi se mindresc științele farmaceutice și fizicochimice, era dublat de un om de caracter, de o mare bunătate, înțelegere, delicatețe. A sprijinit activitatea laboratoarelor la care lucra cu toată energia, cu tact și cu strălucite rezultate. Cei rămași să continue munca de cercetare, cei care l-au cunoscut și care au avut ocazia fericită să-i fie în preajmă nu-l pot uita.

Dumitru Ștefănescu s-a născut în 1902 la Brăila și după cursurile școlii primare și liceale urmate la Ploiești, dovedind o vie inteligență și reale calități, s-a înscris în 1924 la Facultatea de științe din București, secția fizicochimice, urmînd în același timp cursurile Facultății de litere și filozofie, absolvite cu mențiuni maxime. Au rămas dragi și prețuite în viața lui literele și filozofia dar a continuat perfecționarea sa profesional-științifică pe tărîmul atît de subtil al chimiei fizice, strădanie încununată cu titlul de „doctor cu mențiunea foarte bine cu distincție”, titlu onorat apoi cu cel de „doctor docent”.

După o temeinică pregătire de cadru universitar, în calitate de asistent la Facultatea de științe — laboratorul de fizică moleculară, acustică și optică, și la Institutul de chimie industrială și electrotehnică din București, Dumitru Ștefănescu, atras de aportul pe care-l pot aduce științele fizice în problema medicamentului, a intrat în 1936 în rîndul cadrelor didactice ale Facultății de farmacie din București, trecînd ierarhic de la preparator, conducînd Catedra de chimie fizică și coloidală pînă în octombrie 1972, cînd a fost pensionat.

Activitatea sa științifică, axată pe probleme de un deosebit interes, a adus noi și valoroase contribuții, teoretice și practice, științelor farmaceutice. Această activitate cuprinde: cercetări asupra structurii moleculare, lucrări în domeniul analizei spectrale, echilibrelor chimice, al analizei roentgenografice și macromoleculor, în domeniul chimiei radiațiilor și al electrochimiei gazelor.

Este important de semnalat contribuția adusă la studiul formării substanțelor biologice sub acțiunea descărcărilor electrice de înaltă frecvență în sistemul gaz metan-vapori de apă — condiții primare ale Terrei, dovedindu-se rolul descărcărilor electrice foarte frecvente în epoca prebiotică a Pămîntului la producerea substanțelor organice din materia anorganică (aminoacizi, baze purinice etc.) în era primară.

Pentru contribuția adusă în domeniul cercetărilor asupra aplicării în industrie a maselor plastice, profesorului D. Ștefănescu i s-a acordat în 1949, premiul Academiei R.P.R.

În virtutea acestei activități atît de rodnice, apreciată în țară și peste hotare, a fost ales vicepreședinte al Uniunii Societăților de Științe Medicale, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale R.S.R. membru al Federației internaționale farmaceutice, a fost distins cu „Ordinul Meritul Științific”, Premiul de Stat, Premiul Ministerului Învățămîntului ș.a.

Prof. D. Ștefănescu a reprezentat țara noastră la numeroase foruri internaționale, unde s-a bucurat de cele mai valoroase aprecieri.

Pentru meritele sale deosebite, folosite cu generozitate și pentru alesele sale calități, profesorul Dumitru Ștefănescu va rămîne veșnic printre noi, care-i aducem piosul nostru omagiu.

Conf. dr. farm. V. Antonescu

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

	Стр.
Г. Мораит, Сильвия Крянгэ, Г. Зуки — Аналитические исследования относительно применения нового метода анализа пиразинамида. Сообщение I	1
Б. Поп, М. Кори, К. Томуш, Виорика Аруштей, Кармен Петришор — Наблюдение терапевтического действия ТНГ	9
И. Попа, Т. Стан, Л. Армэшеску, Еуфемия Штефэнеску, [Анджела Войку] — Отделение и определение некоторых алифатических энзимов содержащихся в индивидуальной атмосфере	13
Адриана Попович, Вероника Лунгу, И. Папп, Мария Рогошка — Исследование биорасполагаемости хлоргидрата тиамна в жидких системах	17
П. Петку, Екатерина Андронеску, Флорина Рункан-Егри — Хроматографические исследования относительно алкалоидов, содержащихся в почках некоторых видах семейства Verberidaceae	25
Дойна Албулеску, Маделена Паладе, Флоаря Дрэган Сайток — К вопросу ортодигидроксифеноловых производных и флавоноидиновых компонентов цветов Robinia pseudacacia	33
Ирина Предеску, Параскива Бырзэ, Мария Орля, Корнелия Стойка, Аурора Жоица — Химико-физические исследование некоторых психотропных медикаментов. Сообщение II. К вопросу стабильности препаратов Питразепам и Оксазепам	39
Елена Кристя, Лучия Мургу, Аурелия Кристя, А. Миссир — Фармакологические исследования новых тисуридов 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Сообщение I	45
Г. Попеску, Ева Кац — Летучее масло из цветов Achillea millefolium L. в узле Сэлэж	51
Г. Гаица, Елиза Гюру — Морфоанатомические и гистохимические определения в области локализации лигнаниновых начал в листьях вида Juniperus communis и Juniperus sabina	55

Конгрессы. Конференции. Симпозиумы

Из деятельности Объединения обществ медицинских наук

Рецензии

Рефераты

Чествование памяти

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale

	Pag.
Gh. Morait, Silvia Creangă, Gh. Zuchi — Studii analitice privind instituirea unor noi metode de analiză a pirazinamidei. Nota I	1
S. Pop, M. Kory, C. Tomuş, Viorica Aruştei, Carmen Petrişor — Urmărirea acţiunii terapeutice a THG	9
I. Popa, T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, <u>Angela Voicu</u> — Separarea şi determinarea unor amine alifatiche din atmosfere industriale	13
Adriana Popovici, Veronica Lungu, I. Papp, Maria Rogoşcă — Studiul biodisponibilităţii clorhidratului de tiamină din sisteme lichide	17
P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Dorina Runcan-Egri — Cercetări cromatografice asupra alcaloizilor din lujeri unor specii din familia Berberidaceae	25
Dolna Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan Saltoc — Contribuţii la studiul derivaţilor ortodihidroxiifenolici şi compuţilor flavonoidici din florile de Robinia pseudoacacia L.	33
Irina Predescu, Paraschiva Birză, Maria Orlea, Cornelia Stoica, Aurora Joiţa — Studiul fizicochimic al unor medicamente psihotrope. II. Contribuţii la studiul stabilităţii Nitrazepamului şi Oxazepamului	39
Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Al. Missir — Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic. Nota I	45
Honorius Popescu, Eva Katz — Uleiul volatil din înflorescenţele de Achillea millefolium L. din judeţul Sălaj	51
G. Gaită, Eliza Ghiuru — Determinări morfoanatomice şi histochimice privind localizarea principiilor lignanice în frunzele speciilor de Juniperus communis (L.) şi Juniperus sabina (L.)	55

Congrese, conferinţe, simpozioane

Din activitatea U.S.S.M.

Recenzii

Referate

Comemorare

„Taxele poştale plătite conform aprobării DGP.Tc. nr. 137/10335/1977”

EDITURA MEDICALĂ



I.P. Informaţia c. 59

41 500

Lei 6

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	conf. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BE-
RECHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm.
I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEOR-
GESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU,
prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA,
farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU,
conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE - IUNIE 1978

CONTENTS

Page

General Reports

M. Cotrău — <i>Ecotoxicology and the Chemical Era</i>	65
---	----

Original Works. Experimental Investigations

I. Grecu, Quang Tuyen — <i>The Anionic Complexes of Te (IV) in the Analysis and Control of Drugs (IV). Hexachlorotellurates (IV) in the Analysis and Control of Certain Organic Medicinal Bases</i>	73
Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobas — <i>Investigations Concerning the Bioavailability of Rutoside Included in Some Pharmaceutical Products</i>	81
Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele — <i>Chromatographic Determinations of Some Steroid Hormonal Mixtures. Note I</i>	87
G. Rácz, G. Tibori, C. Csedő — <i>The Composition of Volatile Oil in <i>Dracocephalum moldavica</i> L.</i>	93
Doina Albulescu, Adriana Cîrlig, Lenuța Tudor — <i>Contributions to the Chemical Study of the Aerial Part of <i>Salvia Splendens</i> Ker-Gawl</i>	97
Paraschiva Bârză, Irina Predescu, Aurora Joița, Maria Orlea, Cornelia Stoica — <i>Contributions to the Physicochemical Study of Some Psychotropic Drugs of the 1,4-Benzodiazepin Class. III. The Influence of Some External Factors on the Stability of Chlordiazepoxide</i>	103
Viorica Hodișan, M. Tămaș — <i>Pharmacobotanical Investigations on the Value of <i>Peucedanum oreoselinum</i> (L) Munch, from the Native Flora. Note I. Morphoanatomic Investigations</i>	109
Aurelia Cristea, O. Contz, N. Palibroda — <i>Isolation of Some Substances of Sesquiterpenic Nature from the Underground Part of the <i>P. kablikianus</i> Tausch Species</i>	115
Nadejda Pislărașu, Elena Drăguț — <i>Contributions to the Study of the Alkaloid Content of the <i>Sophora prodani</i> Anders Species</i>	121

Commemoration

Professor Dr. Gheorghe Ciogolea	127
---	-----

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE



Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVI

APRILIE 2 Iunie

1978

REFERATE GENERALE

Ecotoxicologia și era chimică

Conf. dr. doc. **Marțian Cotrău**

Disciplina de toxicologie, I.M.F. Iași

Pătrunderea produselor chimice în toate domeniile de activitate umană a determinat mutații profunde în dezvoltarea societății, astfel încât epoca actuală a fost denumită și „era chimică”. Creșterea consecutivă a standardului de viață a fost lapidar exprimată, în 1951, de Societatea Americană de Chimie, în formula „*Chemistry, key to better living*”.

Dar dialectica, prezentă în orice fenomen, ne obligă să privim cu luciditate și riscurile erei chimice. Expunerea continuă a omului la un număr mare și în creștere permanentă de produși chimici cu toxicitate potențială îi afectează totuși confortul, starea de sănătate și uneori îi periclitează însăși viața.

Engels (6), sesizând riscul la care este expus omul datorită chimizării, afirma încă în secolul trecut „...dar să nu ne fâlim prea mult cu victoriile noastre asupra naturii. Pentru fiecare victorie de acest fel, ea se răzbună pe noi... Faptele ne amintesc la fiecare pas că nu stăpânim nicidecum natura... ci că ne aflăm în mijlocul ei și că toată stăpânirea noastră asupra naturii constă în posibilitatea pe care o avem, spre deosebire de toate celelalte ființe, de a-i cunoaște legile și a le aplica în mod adecvat”. În limbajul deceniului nostru, acestea s-ar putea traduce, printre altele, și prin preocupările de prevenire și combatere a poluării mediului.

Factorii determinanți ai poluării ambientale continui sînt reprezentați de : explozia demografică ; dezvoltarea economică și tehnică ; cerința crescută de energie ; atitudinea și comportamentul consumatorilor. Evident, este dificil a evalua participarea absolută a fiecăruia dintre acești factori.

Totuși, se admite astăzi că producerea de energie, atît de necesară și proceselor chimice, constituie sursa majoră de emanații poluante. Evoluția consumului de energie pentru variate activități umane — de la omul primitiv, pînă la omul tehnologic — este prezentată în figura 1.

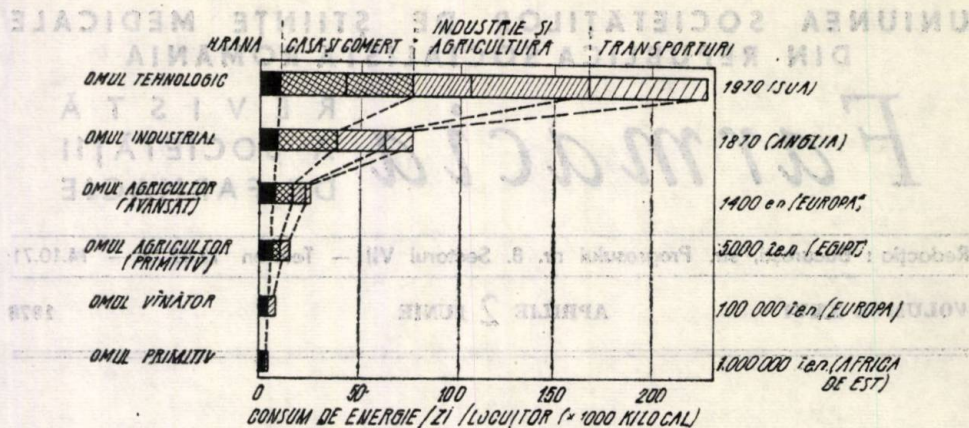


Fig. 1. — Evoluția consumului de energie de-a lungul perioadelor de dezvoltare economică (după Cook).

În raport cu principalele surse de producere a toxicilor, se apreciază că în S.U.A. sînt evacuate anual în atmosferă milioane de tone de poluanți (tabelul I).

Tabelul I

Eliminările atmosferice în S.U.A. (1968) (milioane tone/an) (după Newel, cit. de Grandjean, 4)

Surse	Pulberi	SO ₂	NO ₂	CO	Hidrocarburi
Producere de electricitate și încălzire	8,1	22,1	9,1	1,7	0,6
Trafic rutier	1,1	0,7	7,3	57,9	15,1
Eliminarea deșeurilor	0,9	0,1	0,5	7,1	1,5
Industria	6,8	6,6	0,2	8,8	4,2
Evaporarea solvenților					3,9

Studiul relațiilor dintre organisme — plante, animale, inclusiv omul — și mediul lor de viață (biotic și abiotic), integrate într-un echilibru dinamic, constituie, după cum se știe, obiectul ecologiei. Perturbarea echilibrului ecologic este agravată și extinsă de poluarea ambientală, consecință a revoluției tehnico-științifice. Nesoluționarea la timp a acestor perturbări conduce la criză și chiar la catastrofa ecologică. Aceasta presupune epuizarea rezervelor de materii prime și a surselor de energie — prin dispariția resurselor naturale biologice —, precum și dereglarea capacității sistemelor naturale de autoreglare.

Toxicologia clasică — știință a otrăvurilor — cu caracter descriptiv, s-a integrat treptat în cerințele actuale, devenind o știință cu caracter preventiv și chiar selectiv, preocupată să elimine — sau, cel puțin, să controleze — nocivitățile din mediul înconjurător.

Astfel, a apărut una din ramurile moderne ale toxicologiei, de mare actualitate, *ecotoxicologia*, denumită astfel de prof. Truhaut, în 1969. Prin obiectul său, ecotoxicologia contribuie la progresul științei poluărilor, denumită de Fontaine *molismologie*. În acest cadru, ecotoxicologia studiază numeroși toxici industriali, agricoli și menajeri ce poluează aerul, apele și solul. S-a conturat, astfel, domeniul ecotoxicologiei: „în timp ce toxicologia clasică, studiază efectele toxicelor asupra organismelor individuale, ecotoxicologia urmărește impactul

lor asupra populațiilor care constituie ecosistemele, de la om pînă la microorganisme" (Truhaut).

Sfera ecotoxicologiei cuprinde următoarele etape de cercetare (7):

Etapa I: circuitul poluanților în mediul fizic

Sînt bine cunoscute sursele de poluare a mediului — aer, apă, sol — prin produși chimici proveniți din industrie, agricultură, circulație și locuințe. Poluanții sînt de natură chimică, fizică și biologică, eliminați sub cele trei forme de agregare: gaze, lichide și solide. Statisticile oficiale arată o creștere și o diversificare continuă a acestor poluanți. Se apreciază că la cele 2 milioane de compuși chimici cunoscuți în 1972, se adaugă anual aproximativ 250 000 noi produși, din care 27 000 — deci 1 produs din 8 — au o largă circulație.

În mediul fizic, poluanții pătrund în special pe cale aeriană, ceea ce le asigură — îndeosebi pentru gaze și pulberi fine — o răspîndire teritorială mare. Un exemplu îl constituie poluarea atmosferică a țărilor scandinave cu emisiunile de la uzinele siderurgice din Valea Rinului și din Anglia. Alte căi de pătrundere sînt reprezentate de sol și de apele de suprafață, folosite drept locuri de evacuare a deșeurilor industriale și menajere, ca și a efluenților.

Pătrunși în mediul înconjurător, poluanții sînt supuși atît dispersării pe mari suprafețe, cît și unor procese fizico-chimice sau biologice capabile să reducă sau să accentueze toxicitatea inițială.

Caracteristicile geoclimatice din zona Los Angeles (2) permit, spre exemplu, transformarea gazelor de eșapament de la autovehicule și turboreactoare, în așa-numitul „smog oxidant”. Sub influența radiațiilor solare, în prezența oxizilor de azot, hidrocarburile incomplet arse trec, prin peroxidare, în compuși peracilici, cu puternice proprietăți iritante și fitotoxice (fig. 2).

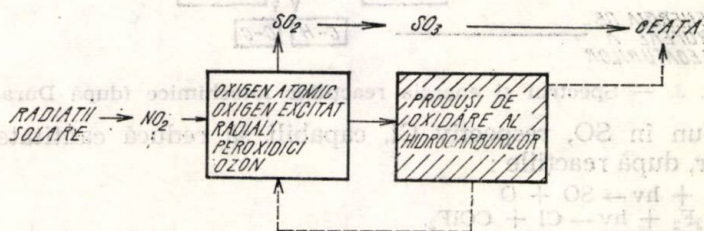
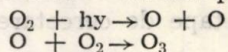


Fig. 2. — Reacțiile fotochimice din smogul oxidant (după Haagen-Smith).

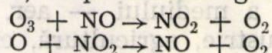
În mod similar, dar în alte condiții meteorologice, bioxidul de sulf din arderea minereurilor sau a cărbunelui cu sulf este transformat în trioxid de sulf și apoi, parțial, în acid sulfuric, constituind „smogul acid” din unele metropole ca Londra, Pittsburg, Milano etc.

Un ciclu complex în natură îl au diferiții compuși de azot. Vaporii nitroși pot influența concentrația ozonului atmosferic care are un rol bioprotector. În mod obișnuit, radiațiile ultraviolete solare sînt filtrate de ozonul din stratosferă (16—28 km), care reține radiațiile abiotice sub lungimea de undă de 2500 Å și permite atingerea solului numai radiațiilor peste 2500 Å. Sub influența poluanților de tipul oxizilor de azot, proveniți din procese industriale sau din gazele de

eșapament — în special de la avioanele tip Concorde, care zboară în stratosferă — stratul protector de ozon scade. Au loc reacțiile :



Pe de altă parte, oxizii de azot consumă o parte din ozon, captînd oxigenul și împiedicînd regenerarea ozonului :



Creșterea cantității de radiații u.v. sub 2500 Å, în urma reducerii stratului de ozon protector, se manifestă prin efecte mutagene și cancerigene, datorită alterării structurii acizilor nucleici. Aceasta explică frecvența mai mare a cancerelor cutanate la persoanele care trăiesc la altitudini mari sau la subiecții puternic insolați, descrisă de Unna, la sfîrșitul secolului trecut. Latarjet (cit. de 7) a stabilit că la scăderea cu $n\%$ a cantității de ozon, activitatea cancerigenă devine $2n$. De exemplu, la o scădere cu 5% a ozonului, cancerele cutanate cresc cu 10% , adică aproximativ 1880 și 8500 de cazuri anual în Franța și, respectiv, S.U.A.

În mod similar reacționează, la această altitudine, SO_2 și derivații halogenați de tip Freon, care sub influența radiațiilor u.v. se

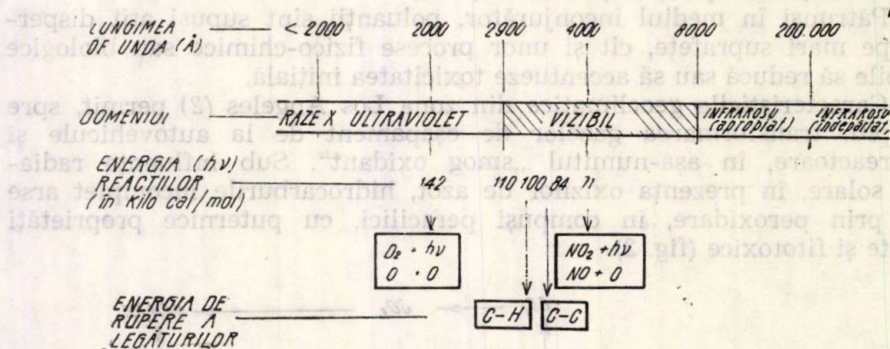
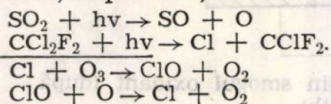


Fig. 3. — Spectrul și energia reacțiilor fotochimice (după Durandeu).

descompun în SO, respectiv Cl, capabili să reducă cantitatea de ozon protector, după reacțiile :



Energiile corespunzătoare spectrului solar și capacitatea lor de a declanșa reacții fotochimice sînt prezentate în figura 3.

Etapa a II-a : circuitul poluanților în mediul biologic

Mediul cu ecosistemele sale — considerate ca organisme supra-specifice — reacționează în coliziunea cu poluanții, după legile cinetice și toxicodinamice ale toxicologiei clasice.

Majoritatea toxicelor cunosc un ciclu de migrare în natură. O parte din microfauna și flora acvatică poate acumula poluanți minerali sau organici care, servind drept hrană pentru animalele acvatice, continuă lanțul trofic și constituie astfel o sursă de poluare pentru

animalele superioare și om. Unele plante au proprietatea de a concentra toxicul, în special metale (seleniu, zinc etc.), constituind „uzine vii” de concentrare a elementelor respective din sol și totodată indicatori biologici ai poluării. Acumularea poate fi selectivă; pesticidele organoclorurate se acumulează în gonadele peștilor sau ale crustaceelor; stronțitul ⁹⁰ și fluorul se concentrează în oase și în lapte.

Mercurul provenit din procese naturale (emisiuni vulcanice etc.) și din activități umane (industrie, agricultură) trece în atmosferă. De aici o parte cade pe sol, dar majoritatea ajunge în apa mărilor și a oceanelor. În urma reacțiilor chimice, cea mai mare parte a mercurului din apă este antrenat în nămolul de pe fundul apelor. Atunci când puterea de sedimentare este depășită de emanațiile de mercur din atmosferă, are loc acumularea acestuia în flora și fauna acvatică, devenind nocivă pentru om. În urma acestui fenomen 40 de lacuri din Suedia și multe ape stătătoare din S.U.A. și Canada au fost interzise pentru pescuit.

Un rol deosebit în stabilirea nocivității poluanților îl joacă metabolizarea. Aceasta este realizată de sisteme enzimatic localizate în microzomi (de obicei hepatici) și uneori de către bacterii sau fungi prezenți în tubul digestiv al organismelor sau în mediul înconjurător. De obicei rezultă produși mai puțin toxici decât molecula inițială (detoxicare), însă uneori și metaboliți cu acțiune deviată sau cu toxicitate crescută (toxifiere), de exemplu :

- reziduurile de mercur mineral, eliminate în apele marine, sînt transformate, sub acțiunea unor bacterii din mediul acvatic, în derivați organo-mercurici (metilmercurici), neurotoxici puternici pentru mamiferele superioare ;

- nitrații sînt reduși la nitriți de către bacteriile din tubul digestiv, cu producerea methemoglobinemiei, în special la nou-născuți, alimentați artificial cu lapte praf preparat cu apă de fîntină bogată în nitrați.

Asemenea biotransformări sînt responsabile și de apariția proprietății mutagene și/sau cancerigene a unor substanțe exogene. Astfel, hidrocarburile aromatice polinucleare, derivații clorurați asimetrici ai etilenei (clorura de vinil, clorura de viniliden), apoi 2-acetilaminofluorenul etc. sînt substanțe precancerigene. Ele sînt metabolizate la epoxizii corespunzători, adevărații cancerigeni, care perturbă structura ADN și a altor macromolecule celulare, putînd declanșa mutații și/sau cancer.

Solicitarea prelungită a sistemelor enzimatic microzomale pentru biotransformarea substanțelor exogene conduce la apariția inducției sau a inhibiției enzimatic. Aceste procese au implicații uneori dramatice, în cazul consumării unor medicamente, a alcoolului, a anumitor alimente, după apariția inducției (inhibiției) enzimatic provocate de un poluant.

Este de menționat de asemenea potențarea poluanților majori de către impuritățile rezultate din procesul de fabricație.

Etapa a III-a : impactul poluanților cu ecosistemele (inclusiv omul)

Similar toxicologiei clasice, ecotoxicologia urmărește diferitele efecte nocive directe ale agenților poluanți asupra unor organisme, precum și toxicitatea indirectă a acestora asupra omului. De asemenea,

cercetează factorii care modifică toxicitatea, pentru precizarea pragurilor de toxicitate și a limitelor admisibile în aer, apă, sol, alimente etc.

Efectele toxice directe se pot manifesta prin toxicitatea acută sau subacută, datorită pătrunderii toxicului într-o doză unică, sau în mai multe doze, repetate la intervale scurte. De obicei pătrunderea acestora se face prin inhalare și transcutanat și, mai rar, prin ingerare. Din cauza dramatismului acestor intoxicații, terminate adesea prin exitus, otrăvurile au fost considerate substanțe care omoară intempestiv. Gradul de toxicitate este apreciat după valoarea DL_{50} .

Mai frecvente în cadrul ecotoxicologiei sînt intoxicațiile pe termen lung, produse prin absorbția repetată a unor doze mici. Ele se produc, fie prin cumularea dozelor, fie prin cumularea efectelor toxice; otrăvuri cumulative sînt: metalele grele, insecticidele organoclorurate, polichlorbifenilii etc.; substanțe cu efecte cumulative sînt cancerigenele, care deși sînt metabolizate și eliminate, produc totuși leziuni biochimice cumulative, cu efecte ireversibile.

Altă categorie de intoxicații pe termen lung sînt produse de agenți care absorbiți într-o doză unică, neletală, provoacă totuși perturbări grave sau chiar mortale. În mod plastic, Barnes i-a denumit „otrăvuri care lovesc și dispar“ (*poisons which hit and run*). De exemplu erbicidul Paraquat (derivat de bipiridil), ingerat într-o doză unică, ce nu determină decît ușoare tulburări gastrointestinale, fibrozează epiteliul pulmonar, ceea ce duce la moarte în cîteva săptămîni de la ingerare. Asemănător se comportă unele insecticide organofosforice și unele nitrozamine, ca N-nitrozo-N-metilureea: primele provoacă demielinizarea axonilor sistemului nervos central, iar ultimele produc cancer la descendenții femelei tratate în timpul gestației.

Trebuie menționate de asemenea manifestările toxice speciale, ca teratogeneza și mutageneza.

Nocivitatea indirectă a agenților poluanți asupra omului se manifestă atît prin distrugerea culturilor agricole, a păsărilor, peștilor, insectelor utile, cit și prin contaminarea lanțurilor alimentare.

Perturbarea echilibrelor biologice, direct, prin exemplele menționate, sau prin crearea de specii rezistente de microorganisme, are consecințe defavorabile asupra calității vieții omului.

Pentru a răspunde sarcinilor multiple care-i stau în față, ecotoxicologia trebuie să folosească o metodologie complexă și pluridisciplinară, care să cuprindă experimentări pe scara de la virus pînă la om, trecînd prin microorganisme, vegetale și animale. În perspectivă, ecotoxicologia trebuie să impună o coordonare a cercetărilor pe plan mondial, deoarece poluările, în special cu produși industriali, nu sînt circumscrie numai la ariile naționale și nu afectează numai societatea actuală, ci și colectivitățile viitoare. Creatorul ecotoxicologiei, prof. Truhaut, propune chiar înființarea unor „bănci de informații“ privind dinamica ecotoxicelelor, ca și stabilirea de modele predictive, pe baza supravegherii continue a evoluției poluanților mediului (7).

Desigur, toate aceste eforturi rămîn sterile dacă nu se întreprind acțiuni concomitente de realizare a procesului de „ecologizare“ a conștiinței maselor largi ale populației, pentru ca membrii societății să nu devină victimele deteriorării mediului înconjurător. Numai acționîndu-se

astfel va putea fi contrazisă afirmația, atât de pesimistă, a fizicianului Max Born și anume că : „încercarea naturii de a crea pe Pământ o ființă gânditoare a eșuat“.

BIBLIOGRAFIE

1. COOK E. — The flow of energy in an industrial society, în : „Chemistry in the environment (Scientific American), ed. C. L. Hamilton, Ed. Freeman & Comp., San Francisco, 1973.
2. DORST J. — Înainte ca natura să moară, Ed. științifică, București, 1970.
3. DURANDEU A. — Les oxydes d'azote, polluants atmosphériques, Thèse de pharmacie, nr. 618, Lyon, 1975.
4. GRANDJEAN E. — *Rev. Polytechnique*, 1971, 1 293, 1 294.
5. HAAGEN-SMITH A. J. — The control of air pollution, în : Chemistry in the environment (Scientific American), ed. C. L. Hamilton, Ed. Freeman & Comp., San Francisco, 1973.
6. MARX K., ENGELS Fr. — Opere, vol. 20, Ed. politică, București, 1964.
7. TRUHAUT R — C. R. Acad. Sci. (Paris), 5. IV. 1976.

Articol intrat în redacție la 1.II.1978.

Indicele de clasificare : 615.9:614.7

RECENZIE

INTERACȚIUNI ÎNTRE SUBSTANȚE MACROMOLECULARE ȘI MEDICAMENTOASE

Ioan Grecu, Elena Curea

Editura „Dacia“, Cluj-Napoca, 1976, 179 p.

La numai un an de la apariția, sub semnătura doctorului farmacist Sorin Leucuța, de la Facultatea de farmacie din Cluj-Napoca, a volumului „Introducere în biofarmacie“, un alt colectiv de cadre didactice din această facultate, alcătuit din profesorul Ioan Grecu și conferențiar Elena Curea, a dat la iveală, prin intermediul aceleiași prestigioase edituri, o nouă și importantă lucrare de referință, sub titlul : „Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamente“.

Așa cum este relevant și în „Introducere“, la condiționarea medicamentelor se folosesc astăzi nu mai puțin de 6 000 de substanțe ajutătoare naturale, sintetice sau de semisinteză, de natură anorganică, dar, mai ales, organică.

Îndeplinind în esență același rol, de a permite administrarea substanțelor active prin intermediul lor, adjuvanții sînt folosiți totuși în multiple scopuri, pentru: dizolvare, diluare, solubilizare, emulsionare, stabilizare, dezagregare, aglutinare, absorbție, protecție față de substanțe oxidante, conservare, colorare, corectarea gustului, gelificare, mărirea vîscozității etc.

Cu toate că, prin funcția pe care o îndeplinesc, adjuvanții ar trebui să fie teoretic lipsiți de o acțiune farmacodinamică proprie și, deci indiferenți față de principiile active cu care se asociază, totuși s-au constatat frecvente interacțiuni între aceste două categorii de substanțe. Asemenea interacțiuni determină fenomene fizico-chimice sau biologice în măsură să declanșeze apariția unor modificări neprevăzute și nedorite în timpul preparării conservării sau administrării medicamentului, deci, în însăși valoarea terapeutică scontată.

Volumul „Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamentoase“ este alcătuit din nouă capitole, care se subdivid — la rîndul lor — în raport cu extinderea problemei dezbătute, în două sau mai multe subcapitole.

În „Introducere“, autorii subliniază deosebita actualitate a acestui domeniu în care diversificarea folosirii macromoleculilor la elaborarea medicamentelor consti-

tuie o caracteristică fundamentală a farmaciei moderne, impunând în consecință cunoașterea și stăpânirea, din partea specialistului, în condiții cât mai exacte, a acțiunilor intime ce pot avea loc între substanțele active și cele auxiliare.

În primul capitol, alcătuit din două subcapitole, după definiția substanțelor macromoleculare, se trece la caracterizarea lor în funcție de diverși parametri; sint enumerate apoi reacțiile prin care se pot obține aceste substanțe și criteriile lor de clasificare. În continuare, sint descrise proprietățile generale ale substanțelor macromoleculare care sint determinate, atît în producerea interacțiunilor, cît și în înțelegerea și explicarea acestora.

În cel de-al doilea capitol se face clasificarea substanțelor macromoleculare mai des utilizate în farmacie, pe care autorii le grupează în: cationice, amfotere și neionice.

Capitolul al III-lea reflectă punctul de vedere al autorilor, care consideră că aceste interacțiuni nu trebuie privite drept simple fenomene produse într-un sistem binar, ci fenomene mult mai complexe și mai variate, cu implicații directe asupra calității medicamentului. Într-o asemenea competiție intră stabilizarea fizică a formelor farmaceutice; absorbția și stabilizarea fizică a sistemelor disperse eterogene în forme farmaceutice; influența compușilor macromoleculari asupra solubilității substanțelor medicamentoase; influența acestor substanțe și a tensioactiveilor asupra stabilității substanțelor medicamentoase și a celor antimicrobiene. În continuare, sint enumerate interacțiunile dintre substanțele macromoleculare și cele medicamentoase de tipul combinațiilor complexe, pe primul loc situîndu-se complexii chelați, complexii moleculari, complexii de incluziune și complexii micelari, pe care autorii îi explică în subcapitole distincte.

În cadrul capitolului „Natura legăturilor chimice în interacțiunile dintre substanțe macromoleculare și substanțe medicamentoase sint discutați factorii care participă la producerea acestor interacțiuni: forțele intermoleculare, legăturile de hidrogen și legăturile hidrofobe.

În capitolul al V-lea, autorii se ocupă de descrierea metodelor de cercetare a interacțiunilor între substanțele macromoleculare și substanțele medicamentoase, pe care ei le subdivid în două grupe mari: metode bazate pe urmărirea schimbării unei proprietăți coligative a sistemului, fără repararea complexului, și metode bazate pe separarea complexului substanță macromoleculară — substanță medicamentoasă, în ambele grupe înscriindu-se cele mai actuale și moderne tehnici folosite în analizele de laborator. Astfel, în prima grupă sint incluse: metoda solubilității, metodele optice determinarea indicelui de refracție; spectrometria în ultraviolet și vizibil; spectrometria în infraroșu; dicroismul circular; rezonanța magnetică nucleară; difracția razelor X; măsurătorile de viscozitate, iar în cea de a doua grupă: dializa; electroforeza; cromatografia; centrifugarea și ultracentrifugarea; ultrafiltrarea; gelfiltrarea etc.

În capitolele VI, VII și VIII sint descrise, sub formă de scurte monografii, substanțele macromoleculare pe care autorii le impart în: ionice, amfotere și neionice.

În sfîrșit, ultimul capitol se ocupă de aspectele de biofarmacie, respectiv, de modul de interacțiune a substanțelor medicamentoase și a formei farmaceutice în care s-au administrat, cu mediul biologic, știut fiind că aceste interacțiuni pot duce la micșorarea, antagonizarea sau blocarea activității biofarmaceutice a principiului activ încorporat, la potențarea acțiunii sale dar, în unele cazuri, la nici o modificare.

Lucrarea este ilustrată cu șase grafice și numeroase formule chimice de structură iar autorii folosesc și un număr de nouă tabele sinoptice pentru explicarea și elucidarea, cît la caz la caz, a interacțiunilor exemplificate.

Beneficiind de o bogată bibliografie, alcătuită din 797 de titluri, volumul colectivului de la Cateedra de chimie anorganică a Facultății de farmacie din Cluj-Napoca constituie o primă și valoroasă lucrare informativă și de referință într-o problemă de mare actualitate și de largă perspectivă.

Numeroase operațiuni implicate în circuitul unui medicament, de la sinteză, prelucrare, control și pînă la manipulare și administrare, necesită cunoașterea aprofundată și elucidarea complexului de fenomene ce intervin în laboriosul proces de concepere, creare și desăvîrșire a unui medicament nou.

Iată de ce asemenea considerente, alături de cele ce sint legate direct de interesul mereu crescînd acordat cunoașterii interacțiunilor dintre medicamente și substanțe macromoleculare, utilizate atît de larg în zilele noastre în tehnologia formelor farmaceutice, fac din acest volum un prețios îndreptar într-un domeniu de o deosebită actualitate al farmaciei moderne.

Graziella Bairu

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Complexi anionici ai Te (IV) în analiza și controlul medicamentelor (IV). Hexaclortelurații (IV) în analiza și controlul unor baze organice medicamentoase

I. Grecu, Quang Tuyen

Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

În articol sînt descrise obținerea hexaclorteluraților (IV) a 11 baze organice medicamentoase, unele din proprietățile lor fizice, determinarea limitei de recunoaștere și de diluție pentru: prometazin maleat, bromoxichinoleină, tiamină, calmotusin și naphazolin. De asemenea, se prezintă determinarea gravimetrică a aminofenazonei, diazepamului, clordiazepoxidului și nitrazepamului, precum și determinarea spectrofotometrică a: fenazonei, aminofenazonei, clordiazepoxidului, diazepamului, nitrazepamului, prometazinei maleat, naphazolinei, tiaminei, cloroxichinoleinei și bromoxichinoleinei.

Medicamente
Analiză chimică

Continuînd cercetările noastre privitoare la utilizarea acidului hexacloroteluric (IV) în analiza și controlul medicamentelor (1), în lucrarea de față sînt prezentați hexaclorotelurații (IV) ai următoarelor baze organice medicamentoase, frecvent utilizate în terapeutică: fenazona, aminofenazona, prometazin (Romergan), calmotusin, naphazolin (Rinofug), clordiazepoxid, diazepam, nitrazepam, 5,7-diclor și 5,7-dibrom-8-oxichinoleină și tiamina (vitamina B₁).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteză și analiză. 1. Acidul hexacloroteluric (IV) a fost preparat după indicațiile lui Montgomery (2).

2. Hexaclorotelurații (IV) bazelor organice medicamentoase. 0,5—1 g din bazele organice medicamentoase indicate mai sus se dizolvă în 15—25 ml HCl 1:1 și se adaugă, sub agitare, un exces soluție acid hexacloroteluric (IV) (aproximativ 20 ml). Precipitatul format se lasă în repaus pentru sedimentare, se filtrează printr-un creuzet G₄, se spală de mai multe ori cu HCl 1,5:1 și apoi cu cîtiva ml eter și se usucă în exicator.

Analiza hexahalogenoteluraților (IV) s-a făcut determinînd telurul gravimetric prin reducere cu SO₂ și clorhidrat de hidrazină în

Tabelul I

Nr. crt.	Hexaclorotelurații (IV) de	$B_n[\text{TeCl}_6]$	Culoare	p.t. cu descompunere °C	Analiza chimică					
					Te%		Azot %		Clor%	
					calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
1	Fenazonă	2	galben-verzui	79	17,80	17,40	7,81	9,01	29,67	29,15
2	Aminofenazonă	2	"	145	15,89	16,42	10,46	9,84	26,48	26,95
3	Prometazină	2	"	156	14,03	13,46	6,05	6,20	23,39	24,03
4	Clordiazepoxid	2	"	176	13,58	13,78	8,93	8,36	22,62	23,43
5	Diazepam	2	"	154	14,02	13,87	6,15	5,96	23,37	23,78
6	Nitrazepam	2	"	207	14,13	14,63	9,30	9,13	23,57	24,78
7	5,7-Diclor-8-oxichinoleină	2	"	158	16,60	16,85	3,64	4,05	27,67	28,45
8	5,7-Dibrom-8-oxichinoleină	2	"	167	13,48	13,91	2,95	2,81	22,47	23,08
9	Tiamină	1	"	196	21,10	20,37	9,26	9,43	35,18	35,10
10	Naphazolin	2	"	191	16,77	15,96	7,36	6,78	27,96	27,67
11	Calmotusin	2	"	76	13,87	13,25	3,04	3,23	23,12	23,58

mediu HCl 15% (3), ionul clorură argentimetric prin metoda Volhard, după dizolvare în acid tartric 15% (4), iar azotul prin metoda Pregl. Rezultatele obținute, raportul de combinare, culoarea și p.t. sint prezentate în tabelul I.

PROPRIETĂȚI

Hexaclorotelurații (IV) bazelor organice medicamentoase studiate sint substanțe microcristaline ale căror forme pot fi urmărite în figura 1 a, b, c, d și utilizate la identificarea lor microcristaloscopică.

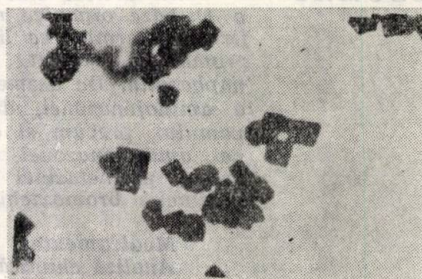


Fig. 1 a. — (Fenazonă)₂ [TeCl₆]



Fig. 1 b. — (Diazepam)₂ [TeCl₆]

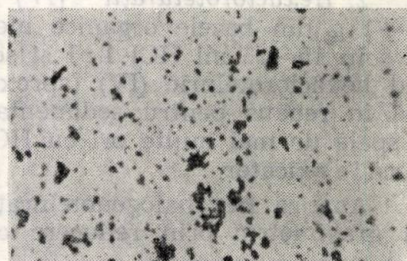
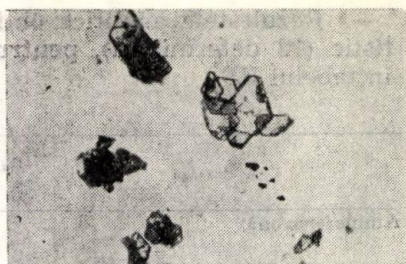


Fig. 1 c. — (Nitrazepam)₂ [TeCl₆]

Fig. 1. 1. d. 1. — (5,7-Dibrom-8-oxichinoleină)₂ [TeCl₆]



Sînt slab colorați în galben-verzui, ușor solubili în DMF, foarte greu solubili sau insolubili în eter, cloroform, acetonă, dioxan, benzen. Hidroxizii alcalini și apa îi descompun.

APLICAȚII ANALITICE

Unii din hexaclorotelurații (IV) bazelor organice medicamentoase sintetizați pot fi utilizați la identificarea microchimică sau determinarea cantitativă a acestora. În acest scop s-au determinat limite de recunoaștere (P) în $\mu\text{g/pic}$ în HCl 1:1 și s-a calculat limita de diluție

(D) cu ajutorul relației $D = \frac{P}{v \cdot 10^6}$ (5).

Rezultatele obținute sînt redată în tabelul II.

Tabelul II

Hexaclorotelurați (IV)	Limita de recunoaștere P în $\mu\text{g/pic}$	Limita de diluție — D
Prometazin	26,95	$5,39 \cdot 10^{-4}$
Bromoxichinoleină	118,7	$2,37 \cdot 10^{-3}$
Tiamină	101,3	$2,02 \cdot 10^{-3}$
Calmotusin	37,85	$7,57 \cdot 10^{-4}$
Naphazolin (Rinofug)	77,4	$1,54 \cdot 10^{-3}$

Hexaclorotelurații (IV) de aminofenazonă, clorodiazepoxid, diazepam, nitrazepam pot fi utilizați la determinarea gravimetrică a bazelor respective.

Modul de lucru. Se cîntăresc la balanța analitică probe de baze cuprinse între 0,025 și 0,10 g, care sînt dizolvate într-o cantitate minimă de HCl (1:1). Se adaugă, sub agitare, un exces soluție acid hexacloroteluric (IV) (aproximativ 10 ml). Precipitatul format se menține în repaus la rece (gheață), timp de $\frac{1}{2}$ oră, după care se filtrează printr-un creuzet filtrant G₄. Aducerea precipitatului în creuzet se face cu filtratul, apoi se spală precipitatul cu cîțiva ml soluție HCl (1,5:1), pînă ce filtratul devine incolor și se usucă la etuvă, la 50°C, pînă la greutate constantă.

Rezultatele analitice obținute, însoțite de rezultatul calculului statistic (12 determinări), pentru $\alpha = 95\%$ și $t_\alpha = 2,26$ sînt sintetizate în tabelul III :

Tabelul III

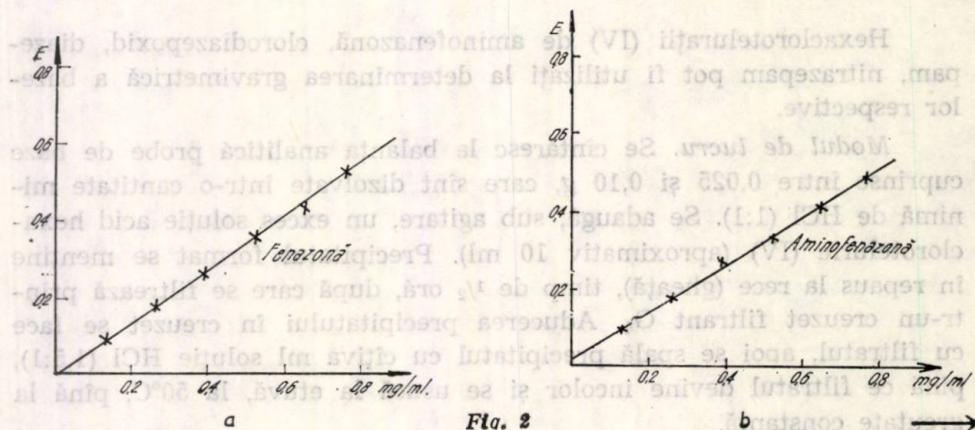
Ce se dozează	$B_n [TeCl_5]$ $n =$	Factor de transformare (log f)	Rezultatul calculului statistic matematic
Aminofenazonă	2	0,57617 (1,76050)	$\bar{X} = 100,14$ $S = \pm 0,57$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,18$ $A = 100,14 \pm 0,41$
Diazepam	2	0,62596 (1,79650)	$\bar{X} = 100,36$ $S = \pm 0,72$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,22$ $A = 100,36 \pm 0,50$
Clordiazepoxid	2	0,66333 (1,82171)	$\bar{X} = 100,97$ $S = \pm 0,31$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,09$ $A = 100,97 \pm 0,20$
Nitrazepam	2	0,62298 (1,79442)	$\bar{X} = 100,44$ $S = \pm 0,81$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,25$ $A = 100,44 \pm 0,57$

Hexaclorotelurații (IV) de fenazonă, aminofenazonă, clordiazepoxid, diazepam, nitrazepam, naphazolină, tiamină, prometazină, cloroxichinoleină și bromoxichinoleină pot fi folosiți la determinarea fotometrică a bazelor respective.

Modul de lucru. Precipitarea hexacloroteluraților (IV) ai bazelor de mai sus s-a făcut după aceeași tehnică indicată la determinarea lor gravimetrică, utilizîndu-se 0,08—0,16 g de baze.

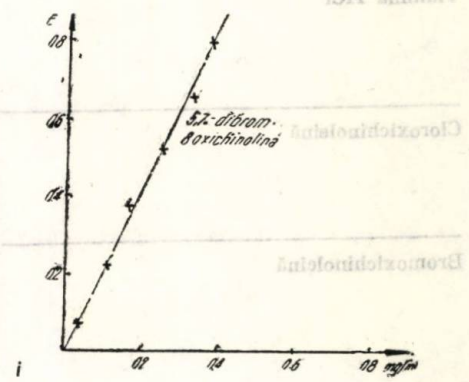
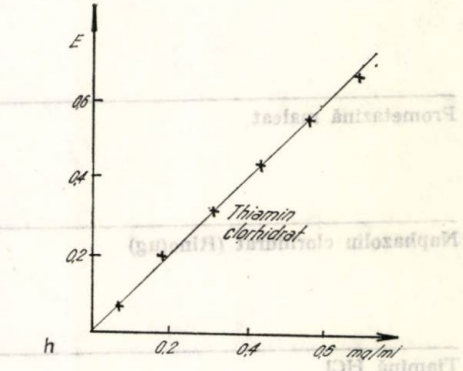
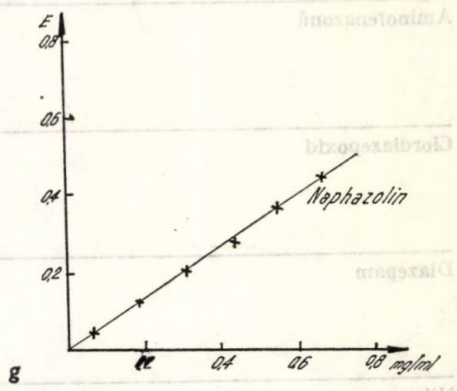
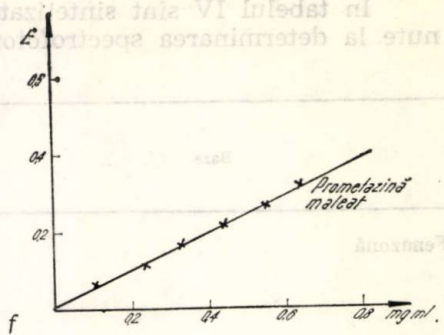
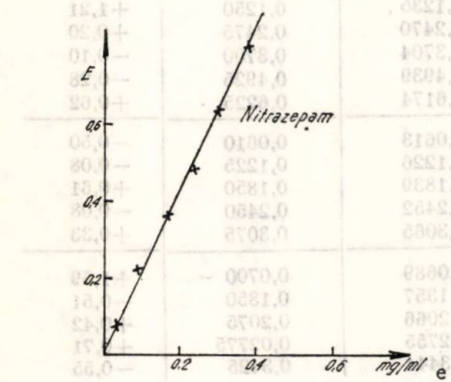
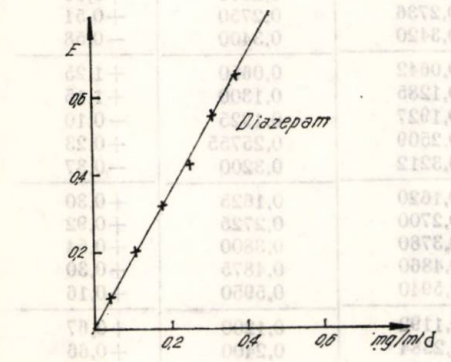
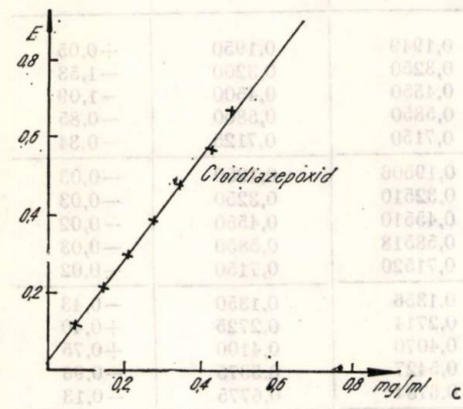
Precipitatul hexacloroteluratului (IV) de baze, după spălare, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml cu metanol.

Curba etalon se trasează cu cantități de baze cuprinse între 0,1 și 0,7 mg. Se măsoară în 10 baloane cotate de 25 ml o cantitate de 1—10 ml din soluția etalon, se adaugă 10 ml HCl concentrat, se răcește și se completează apoi cu metanol, la semn. Citirea extincțiilor



s-a făcut la un spectrofotometru Spekol, la 420 nm, folosind cuva de 1 ml și metanol ca martor.

Variația extincțiilor în funcție de concentrații este reprezentată în figura 2, a, b, c, d, e, f, g, h, i.



În tabelul IV sînt sintetizate cîteva din rezultatele analitice obținute la determinarea spectrofotometrică a bazelor de mai sus :

Tabelul IV

Baze	Cantitatea		Eroare %
	cîntărită (mg)	găsită (mg)	
Fenazonă	0,1949	0,1950	+0,05
	0,3250	0,3200	-1,53
	0,4550	0,4500	-1,09
	0,5850	0,5800	-0,85
	0,7150	0,7125	-0,34
Aminofenazonă	0,19506	0,1950	-0,03
	0,32510	0,3250	-0,03
	0,45510	0,4550	-0,02
	0,58518	0,5850	-0,03
	0,71520	0,7150	-0,02
Clordiazepoxid	0,1356	0,1350	-0,43
	0,2714	0,2725	+0,40
	0,4070	0,4100	+0,75
	0,5427	0,5375	-0,96
	0,6784	0,6775	-0,13
Diazepam	0,0684	0,0675	-1,32
	0,1368	0,1375	+0,64
	0,2052	0,2070	+0,80
	0,2736	0,2750	+0,51
	0,3420	0,3400	-0,58
Nitrazepam	0,0642	0,0650	+1,25
	0,1285	0,1300	+1,15
	0,1927	0,1925	-0,10
	0,2509	0,25755	+0,23
	0,3212	0,3200	-0,37
Prometazină maleat	0,1620	0,1625	+0,30
	0,2700	0,2725	+0,92
	0,3780	0,3800	+0,54
	0,4860	0,4875	+0,30
	0,5940	0,5950	+0,16
Naphazolin clorhidrat (Rinofug)	0,1192	0,1200	+0,67
	0,2384	0,2400	+0,66
	0,3576	0,3575	-0,02
	0,4768	0,4775	+0,14
	0,5960	0,5975	+0,25
Tiamină HCl	0,1235	0,1250	+1,21
	0,2470	0,2475	+0,20
	0,3704	0,3700	-0,10
	0,4939	0,4925	-0,28
	0,6174	0,6225	+0,62
Cloroxichinoleină	0,0613	0,0610	-0,50
	0,1226	0,1225	-0,08
	0,1839	0,1850	+0,61
	0,2452	0,2450	-0,08
	0,3065	0,3075	+0,33
Bromoxichinoleină	0,0689	0,0700	+1,59
	0,1357	0,1350	-0,51
	0,2066	0,2075	+0,42
	0,2755	0,02775	+0,71
	0,3444	0,3425	-0,55

BIBLIOGRAFIE

1. GRECU I., QUANG TUYEN — Hexaclorotelurații (IV) în analiza și controlul unor alcaloizi (sub tipar).
2. MONTGOMERY H. A. — *J. analyt. Chem.*, 1961, 183, 1, 48.
3. LENHER V., HOMBERGER A. W. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1908, 30, 387.
4. LENHER V. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1900, 22, 136.
5. RIPAN R., POPPER E., LITEANU C. — Chimie analitică calitativă, 1963.

Articol intrat în redacție la 28.XII.1976.

Indicele de clasificare : 615—014.3

SUMMARY

I. Grecu, Qang Tuyen — THE ANIONIC COMPLEXES OF TE (IV) IN THE ANALYSIS AND CONTROL OF DRUGS (IV). HEXACHLOROTELLURATES (IV) IN THE ANALYSIS AND CONTROL OF CERTAIN ORGANIC MEDICINAL BASES

A description is given of the hexachlorotellurates (IV) obtained from 11 organic medicinal bases, their physical properties and determination of the limit dilution and recognizable amounts of promethazine maleate, bromoxyquinoline, thiamine, calmotusin and naphazoline. Likewise shown is the gravimetric determination of aminophenazone, diazepam, chlordiazepoxide and nitrazepam, and spectrophotometric determination of phenazone, aminophenazone, chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, promethazine maleate, naphazoline, thiamine, chloroxyquinoline and bromoxyquinoline.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Куанг Туен — АНИОНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ Те (IV) ПРИ АНАЛИЗЕ И КОНТРОЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (IV). ГЕКСАХЛОРОТЕЛУРИТЫ (IV) ПРИ АНАЛИЗЕ И КОНТРОЛЕ НЕКОТОРЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ОСНОВАНИЙ

В статье описываются методы получения гексахлоротеллуридов (IV) из 11 органических лекарственных оснований, некоторые их физические свойства, определение пределов распознавания и разделения для получения малеатов прометазина, бромоксинолина, тиамина, калмотусина и нафазолина.

Описывается также гравиметрическое определение аминофеназона, диазепама, хлордиазепоксида и нитразепама и спектрофотометрическое определение феназона, аминофеназона, хлордиазепоксида, диазепама, нитразепама, прометазина, малеата, нафазолина, тиамина, хлороксинолина и бромоксинолина.

RECENZIE

FARMACODEPENDENȚA

Org. Mond. Santé, Geneva, 1975, p. 112

Lucrarea cuprinde o sinteză a rapoartelor prezentate de câteva grupuri de experți ai O.M.S. și ai altor publicații O.M.S. cu privire la abuzul de droguri și unele probleme legate de farmacodependență.

După o scurtă introducere, în care se prezintă succint istoricul consumului de substanțe „psihoactive” și factorii care influențează acest consum, urmează dez-

voltarea principalelor capitole : 1) noțiuni de bază și terminologie ; 2) tabloul epidemiologic ; 3) tipuri de farmacodependență : sindroame clinice ; 4) circumstanțe ale utilizării ; 5) caracteristici asociate cu vârsta ; 6) atitudini și reacții sociale ; 7) tratament de prevenire ; 8) probleme de cercetare privind farmacodependența.

În funcție de natura drogului, cantitatea consumată, frecvența și durata utilizării și modul de administrare, aceste droguri ridică probleme atât pe plan individual, cit și al sănătății publice și sociale. Modul de utilizare este „experimental“, „ocazional“, „dependent“ — este cel mai important.

Utilizarea experimentală sau ocazională prevede în mod necesar dependența.

Cunoașterea interacțiunii farmacologice dintre un drog dat și consumator și dintre consumator și mediul său este indispensabilă pentru a se determina natura farmacodependenței.

Măsurile actuale întreprinse în unele țări occidentale, pentru a limita problema consumului de droguri sînt : 1) prevenirea sau diminuarea consumului de droguri cu ajutorul unor instituții de control, printr-o propagandă insistentă și prin activități de organizare care servesc ca derivate ; 2) sancționarea persoanelor care consumă droguri și a actelor legate de acest consum ; 3) tratarea persoanelor care se droghează.

Tratarea diferitelor probleme implică o serie de servicii și activități : dezin-toxicarea, readaptarea medicală, orientarea pedagogică și profesională, formarea profesională, consultații și psihoterapie individuală și de grup, tratament continuu, colectivități autodisciplinare, case de corecție, servicii sociale pentru bolnavi și familiile lor, consultații și terapeutică familială, post-tratament prelungit.

Posibilitățile actuale de evitare, transformare sau limitare a problemelor legate de consumul de droguri sînt departe de a fi satisfăcătoare. Este necesar ca cercetările să fie îndreptate către perfecționarea mijloacelor de care dispun autoritățile sanitare și sociale, la diferite niveluri (local, național, regional, internațional) pentru a cunoaște aceste probleme și de a le aborda în mod eficace.

Cornelia Ruse

RECENZIE

FARMACODEPENDENȚĂ

Of. Mond. Santé, Geneva, 1975, p. 112

Tratatul cuprinde o sinteză a rapoartelor prezentate de către grupul de expert al O.M.S. și al altor publicații O.M.S. cu privire la aspectul de dependență a unor probleme legate de farmacodependență.
După o scurtă introducere, în care se prezintă succint istoricul consumului de substanțe psihotrope, și factorii care influențează acest consum, urmează des-

Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutozidului din unele preparate farmaceutice

Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș

Disciplina de farmacodinamie, Facultatea de farmacie
și Institutul de hematologie, București

REZUMAT

S-a cercetat biodisponibilitatea unor preparate farmaceutice cu rutozid în administrare orală la om, prin dozarea sanguină a flavonei, ca și prin testarea efectului terapeutic. Formele farmaceutice au fost: capsule, comprimate, comprimate retard cu substanță activă insolubilă în apă sau cu cea solubilă.

Rezultatele cercetărilor dovedesc o netă superioritate în absorbția digestivă, ca și în intensitatea efectului terapeutic al rutozidului solubil în apă, administrat sub formă de capsule gelatinoase și sub formă de comprimate retard de 0,150 g acid ascorbic.

Rutosidum

Studiul biodisponibilității rutozidului (5, 7, 3'-tetrahidroxiflavanol-3 ramnoglicozid) din diferite preparate farmaceutice vine în sprijinul problemelor ridicate de terapia orală cu acest produs, cu eficacitate în fragilitatea capilară (purpură), hemoragii digestive, retiniene, glaucom, boli infecțioase însoțite de creșterea permeabilității capilare.

Cercetările de față reprezintă o continuare a studiului biodisponibilității rutosidului la animalele de laborator (șobolani, iepuri), atît prin testarea efectului terapeutic la diferiți timpi de la administrarea orală, cît și prin dozarea sanguină.

Biodisponibilitatea la om a fost urmărită prin ambele procedee amintite, pentru următoarele forme farmaceutice:

- rutozid insolubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,200 g substanță activă,
- rutozid insolubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,120 g substanță activă,
- rutozid insolubil în apă — comprimate tarosin cu 0,020 g substanță activă și 0,050 acid ascorbic,
- rutozid insolubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,060 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic,
- rutozid solubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic,

Farmacia, vol. XXVI, nr. 2, anul 1978

— rutozid insolubil în apă — comprimate retard (formula I) cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic,

— rutozid insolubil în apă — comprimate retard (formula II) cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic,

— rutozid solubil în apă — comprimate retard (formula II) cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic.

Comprimatele retard — formula I — au în compoziție în afară de substanțele active amintite și amidon, acid stearic, Tegin P., Tegin 90, ceară. Formula II, pe lângă substanțele active amintite, și polietilenă, gel de alcool polivinilic.

METODA DE LUCRU

I. DETERMINAREA BIODISPONIBILITĂȚII RUTOZIDULUI PRIN DOZAREA SANGUINĂ

Metoda constă în extragerea flavonozidelor din ser cu alcool metilic și dozarea spectrofotometrică, după fixarea lor într-o reacție de culoare.

S-a procedat inițial la stabilirea curbei etalon, cu trecerea unei soluții de rutosid de concentrații cunoscute prin tehnica de lucru, folosindu-se serul de iepure.

Dozele administrate au fost unice. Sîngele s-a recoltat la 30, 60, 120 de minute după administrare, într-un volum cuprins între 3 și 5 ml. După centrifugare la 3 000 de rotații/minut, timp de 10 minute, serul a fost decantat și măsurat exact. Precipitarea proteinelor s-a făcut cu alcool metilic, care a realizat în același timp și extracția rutozidului foarte solubil în acest solvent. După evaporare la sec, reziduul a fost spălat cu acetonă și eter și tratat cu 0,6 ml triclорură de aluminiu, soluție apoasă 2,5% și 1 ml acetat de sodiu, soluție apoasă 10%. Soluția rezultată s-a filtrat prin hîrtie de filtru și s-a citit după 45 de minute la spectrofotometru, la o lungime de undă de 480 nm, în cuve de sticlă de 1 cm.

II. DETERMINAREA BIODISPONIBILITĂȚII RUTOZIDULUI PRIN DOZAREA EFECTULUI TERAPEUTIC

Efectul terapeutic a fost determinat cu ajutorul testului Rumpel-Leed (1, 2, 3). Persoanele supuse experimentării au fost alese cu o fragilitate capilară evidentă, de vîrste cuprinse între 23 și 27 de ani. Testările s-au făcut inițial și după administrarea în doză unică a formelor farmaceutice conținînd rutozid, la diferiți timpi: 60, 90, 120, 150, 180, 240 de minute.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I și figura 1. Concentrații sanguine mari apar în primele 30 de minute după administrarea rutozidului în concentrații mari de 0,200 g în capsule gelatinoase, ca și pentru cel în concentrații mai mici dar asociat cu acid ascorbic. Aceasta dovedește o favorizare a absorbției digestive a rutozidului atunci cînd este prezentă vitamina C. Concentrații sanguine mai mici se ating cu

Tabelul I
Determinarea concentrației sanguine a rutozidului la om, din diferite forme farmaceutice
(exprimarea este în mg/ml ser)

Forma farmaceutică administrată în doză unică	Timp de testare după administrare orală (în minute)		
	30	60	120
Rutozid insolubil — capsule 0,200 g (media a 4 determinări)	16,15	8,34	5,64
Rutozid insolubil — capsule 0,060 g R + 0,150 g vitamina C (media a 9 determinări)	12,66	9,08	7,9
Rutozid — Tarosin — 3 comprimate 0,060 g R + 0,150 g vitamina C (media a 3 determinări)	10	7,3	4,7
Rutozid solubil — capsule 0,200 g R + 0,150 g vitamina C (media a 3 determinări)		20,3	
Rutozid insolubil — comprimate retard — formula I (media a 4 determinări)	5,4	5,4	5,8
Rutozid insolubil — comprimate retard — formula II (media a 4 determinări)	2,55	14,6	18,9
Rutozid solubil — comprimate retard — formula II	23 la 24 ore		

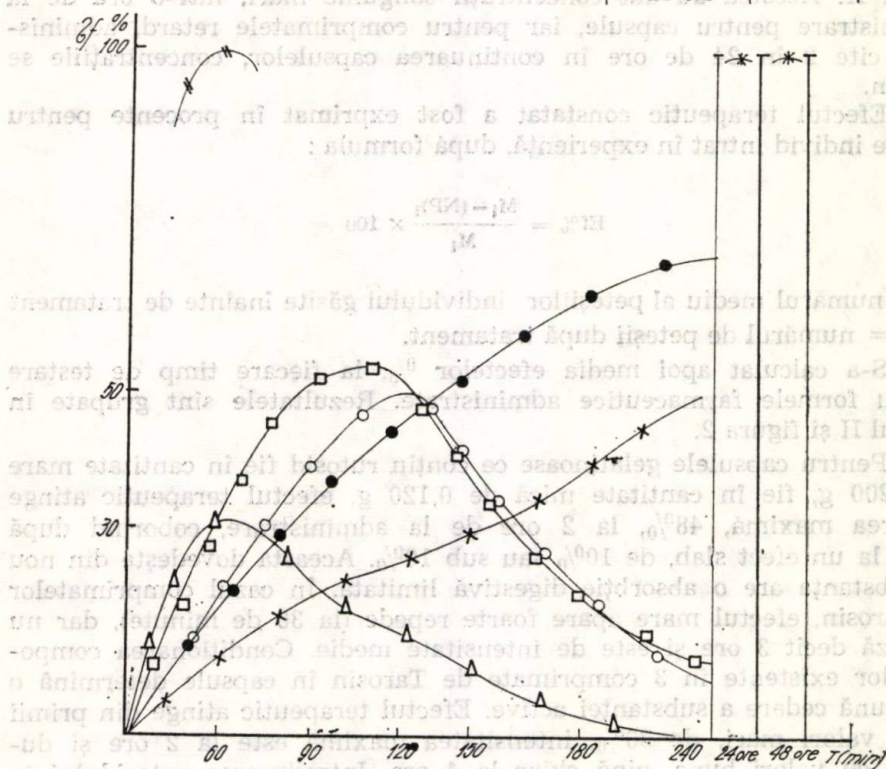


Fig. 1. — Determinarea concentrației sanguine a rutozidului la om, din diferite forme farmaceutice.

- — rutozid insolubil — capsule 0,200 g
- — rutozid insolubil — capsule 0,060 g + 0,150 g vitamina C
- △ — rutozid insolubil — comprimate Tarosin (3 comprimate 0,060 g R + 0,150 g vitamina C)
- — rutozid solubil capsule 0,200 g + 0,150 g vitamina C
- × — rutozid insolubil — comprimate retard (formula I)
- — rutozid insolubil — comprimate retard (formula II)
- + — rutozid solubil — comprimate retard (formula II).

preparatul Tarosin, ce conține în cele 3 comprimate administrate în doză unică 0,060 g rutosid. Pentru aceste preparate în următorii timpi de la administrare concentrațiile încep să scadă progresiv, ajungând la 2 ore la valori foarte mici. Atunci cînd rutosidul este administrat în capsule gelatinoase, absorbția digestivă este mai înlesnită în comparație cu comprimatele de Tarosin. Formele retard — respectiv varianta I — au dat concentrații sanguine constante, dar foarte mică valoare, ceea ce a dovedit că tehnica de preparare nu reușește să realizeze o formă capabilă să pună în libertate toată substanța activă încorporată. În schimb, varianta II a realizat concentrații sanguine treptate și de valori mari.

În urma testărilor făcute pe animale de laborator, ca și în urma experimentărilor *in vitro* (traversarea prin membrane biologice artificiale), ce au dovedit o netă superioritate în absorbția digestivă, ca și în intensitatea efectului terapeutic, s-a înlocuit rutosidul insolubil, preparat de Industria de medicamente București, cu rutosid solubil în apă, sintetizat la Iași. Ca urmare a rezultatelor pozitive obținute cu rutosid solubil, s-au preparat capsule gelatinoase și comprimate retard varianta II. Acestea au dat concentrații sanguine mari, într-o oră de la administrare pentru capsule, iar pentru comprimatele retard, administrate cîte 2 în 24 de ore în continuarea capsulelor, concentrațiile se mențin.

Efectul terapeutic constatat a fost exprimat în procente pentru fiecare individ intrat în experiență, după formula :

$$Ef\% = \frac{M_1 - (NP)_1}{M_1} \times 100$$

M_1 = numărul mediu al peteșilor individului găsite înainte de tratament
 NP = numărul de peteșii după tratament.

S-a calculat apoi media efectelor ‰, la fiecare timp de testare pentru formele farmaceutice administrate. Rezultatele sînt grupate în tabelul II și figura 2.

Pentru capsulele gelatinoase ce conțin rutosid fie în cantitate mare de 0,200 g, fie în cantitate mică de 0,120 g, efectul terapeutic atinge valoarea maximă, 48‰, la 2 ore de la administrare, coborînd după 4 ore la un efect slab, de 10‰ sau sub 10‰. Aceasta dovedește din nou că substanța are o absorbție digestivă limitată. În cazul comprimatelor de Tarosin, efectul mare apare foarte repede (la 30 de minute), dar nu durează decît 3 ore și este de intensitate medie. Condiționarea componentelor existente în 3 comprimate de Tarosin în capsule determină o mai bună cedare a substanței active. Efectul terapeutic atinge din primii timpi valori mari, de 30‰, intensitatea maximă este la 2 ore și durează, cu valori bune, pînă chiar la 4 ore. Introducerea rutosidului în cantități mai mari de 0,200 g alături de acidul ascorbic, în capsule gelatinoase și înlocuirea formei insolubile cu cea solubilă au dovedit superioritatea atît în absorbția digestivă (efectul apare maxim în primele 30 de minute de la administrare), cît și în creșterea ca intensitate a efectului terapeutic (efect 100‰). Formele retard și-au dovedit calitatea de preparate cu acțiune prelungită, cu precădere formula II.

Tabelul II

Efectul terapeutic al rutozidului din diferite forme farmaceutice (exprimarea este procentuală)

Forma farmaceutică administrată în doză unică	Timp de testare după administrarea orală (în minute)					
	60	90	120	150	180	240
Rutozid insolubil — capsule 0,200 g (media a 11 determinări)	20,09	38,45	48,16	35,1	26,32	10,17
Rutozid insolubil — capsule 0,120 g (media a 11 determinări)	17,31	37,48	48,03	32,06	20,19	4,09
Rutozid-Tarosin 3 comprimate (media a 11 determinări)	31,75	23,51	16,31	10,36	2,86	
Rutozid insolubil — capsule 0,060 g R + 0,150 g vitamina C (media a 10 determinări)	28,95	55,79	48,81	34,06	21,86	11,37
Rutozid solubil — capsule 0,200 g R + 0,150 g vitamina C (media a 6 determinări)	100					
Rutozid insolubil — comprimate retard — formula I (media a 2 determinări)	0	20		30		48
Rutozid insolubil — comprimate retard — formula II (media a 2 determinări)	0	33		52,5		70
Rutozid solubil — comprimate retard — formula II (media a 6 determinări) 2 comprimate în 24 de ore	100 (la 24 de ore)			100 (la 48 de ore)		

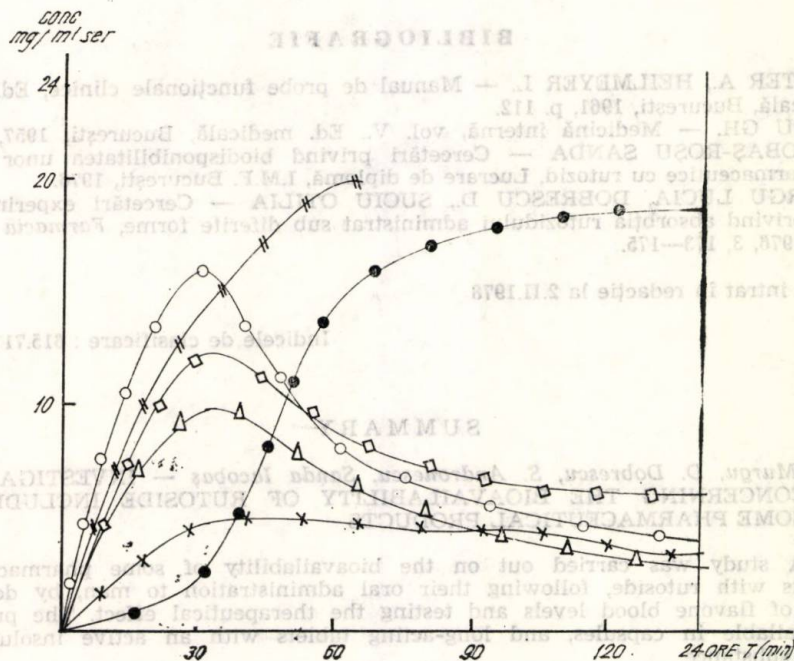


Fig. 2. — Efectul terapeutic al rutozidului din diferite forme farmaceutice.

- — rutozid insolubil — capsule 0,200 g
- — rutozid insolubil — capsule 0,060 g + 0,150 g vitamina C
- △ — rutozid insolubil — comprimate Tarosin (3 comprimate 0,060 g R + 0,150 g vitamina C)
- × — rutozid solubil — capsule 0,200 g + 0,150 g vitamina C
- — rutozid insolubil — comprimate retard (formula I)
- ⦿ — rutozid insolubil — comprimate retard (formula II)
- ⦿ — rutozid solubil — comprimate retard (formula III).

Rezultate de calitate superioară se obțin cu preparate retard ce conțin rutozid solubil, în tratament 2 comprimate pentru 24 de ore; după doza de atac, cu capsula ce conține tot rutozid solubil; efectul se menține de 100% timp de 24 de ore și în continuarea tratamentului.

CONCLUZII

1. Absorbția gastrică a rutozidului natural este limitată.
2. Concentrații sanguine foarte mici au un efect terapeutic mare, ceea ce dovedește că substanța este foarte activă.
3. Substanța nu se menține prea mult în organism, fiind repede metabolizată; de aceea succesul unui tratament este condiționat de menținerea constantă a concentrațiilor eficiente.
4. Prezența acidului ascorbic mărește evident capacitatea de absorbție digestivă, ca și efectul terapeutic.
5. Forma rutozidului solubil în apă a dovedit calități superioare, atât în ceea ce privește traversarea prin membranele tubului digestiv, cât și concentrațiile sanguine atinse și efectul terapeutic realizat.

De aceea, considerăm ca o formă de tratament eficientă condiționarea rutozidului solubil, în capsule gelatinoase de 0,200 g, alături de acid ascorbic 0,150 g și de comprimate retard de rutozid solubil (2 comprimate în 24 de ore).

BIBLIOGRAFIE

1. GITTER A., HEILMEYER L. — Manual de probe funcționale clinice, Ed. medicală, București, 1961, p. 112.
2. LUPU GH. — Medicină internă, vol. V., Ed. medicală, București, 1957, p. 22.
3. IACOBĂȘ-ROȘU SANDA — Cercetări privind biodisponibilitatea unor forme farmaceutice cu rutozid, Lucrare de diplomă, I.M.F. București, 1976.
4. MURGU LUCIA, DOBRESCU D., SUCIU OTILIA — Cercetări experimentale privind absorbția rutozidului administrat sub diferite forme, *Farmacia (Buc.)*, 1976, 3, 173—175.

Articol intrat în redacție la 2.II.1978

Indicele de clasificare : 615.717 Rutin

SUMMARY

Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș — INVESTIGATIONS CONCERNING THE BIOAVAILABILITY OF RUTOSIDE INCLUDED IN SOME PHARMACEUTICAL PRODUCTS

A study was carried out on the bioavailability of some pharmaceutical products with rutoside, following their oral administration to man, by determination of flavone blood levels and testing the therapeutical effect. The products are available in capsules, and long-acting tablets with an active insoluble or soluble substance.

The results showed a net superior digestive absorption and therapeutical effect of water soluble rutoside administered in gelatin capsule or long-acting tablets (with a polyethylene network) in a 0.200 g dose together with 0.150 g ascorbic acid.

Tipul	2. Locul de eluare și sistemul respectiv	Nr. nr.
	Cloroform	1
80 : 20	Cloroform : acetal de etil	2
80 : 10	Cloroform : acetal de etil	3
80 : 20	Cloroform : acetal de etil	4
70 : 20 : 10	St. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele :	5
80 : 20	Facultatea de farmacie, București	6
REZUMAT	Se cercetează cromatografic 5 amestecuri de hormoni steroizi (estrogeni, progestativi, androgeni), în scopul stabilirii limitei de impuritate admisă pentru hormonii steroizi. Rezultatele obținute denotă că metoda cromatografiei în strat subțire se dovedește sensibilă, permițând punerea în evidență a impurității chiar cind se găsește în cantități mici, utilizându-se un anumit eluent. Hormoni steroizi Cromatografie	

Datorită structurii chimice complexe a hormonilor steroizi, sinteza totală a acestora fiind greu de realizat, se utilizează pentru obținerea lor, în industria noastră de medicamente, semisinteza.

Pe această cale se obțin :

- Cortizon.
- Hidrocortizon.
- Prednisolon (alcool și acetal).
- Prednison (alcool și acetal).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Am realizat 5 amestecuri de doi hormoni steroizi (probă și impuritate) și am cercetat, prin metoda de cromatografie în strat subțire standardizată de noi (13, 14), spoturile obținute.

În amestecul celor doi hormoni steroizi impuritatea se găsește în proporție de 5%.

Amestecurile realizate de noi sînt prezentate în cele ce urmează :

Amestecul 1 :

Estradiol 0,095 g

Estronă 0,005 g în 100 ml cloroform.

Pentru cercetarea acestui amestec am folosit sistemele de eluenți IV, V, VI (conform tabelului I) și în toate cazurile revelatorul utilizat a fost vanilină 0,10% în acid sulfuric concentrat.

Sisteme de eluenți folosite în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenți ce alcătuiesc sistemul respectiv	Proporția
1	Cloroform	
2	Cloroform : acetat de etil	80 : 20
3	Cloroform : acetonă	90 : 10
4	Cloroform : acetonă	80 : 20
5	Ciclohexan : cloroform : acid acetic glacial	70 : 20 : 10
6	Clorură de metilen : acetonă	80 : 20
7	Cloroform : acid acetic glacial	90 : 10
8	Clorură de metilen : acid acetic glacial	90 : 10
9	Clorură de metilen : acetonă	25 : 5
10	Ciclohexan : acetat de etil : apă	25 : 75 : 1
11	Clorură de metilen : acid acetic glacial : acetonă : ciclohexan :	80 : 25 : 5 :
	cloroform	80 : 10
12	Izo-octan (pur) : metanol 99 %	50 : 50

S-au pipetat la start spoturi de 0,1 ml; 0,01 ml; 0,025 ml; 0,0125 ml; 0,01 ml; 0,005 ml; 0,002 ml; 0,001 ml.

Solvenții experimentați au atins frontul de 14 cm în 30 min. După revelare s-au diferențiat două spoturi (spotul de substanță activă și spotul de impuritate), distincte și colorate violet. Pe măsură ce a scăzut numărul de ml pipetați, s-au micșorat și spoturile obținute, pentru ca la un moment dat spotul de impuritate să dispară. În eluentul IV spotul de impuritate a dispărut când s-au pipetat 0,002 ml (conform tabelului II).

În eluentul VI spotul de impuritate a dispărut când s-au pipetat 0,005 ml. În eluentul V spotul de impuritate a dispărut atunci când s-au pipetat 0,005 ml.

Amestecul 2 :

Estradiol benzoat 0,095 g

Estradiol 0,005 g în 100 ml acetonă

a fost cercetat în eluenții V și VI. Spoturile de estradiol benzoat s-au colorat în galben-portocaliu, iar spoturile de estradiol s-au colorat violaceu. În cazul folosirii ambilor eluenți, spotul de impuritate a dispărut, atunci când s-au pipetat 0,001 ml.

Amestecul 3 :

Estradiol diundecilinat 0,095 g

Estradiol 0,005 g în 100 ml cloroform

a fost cercetat în eluenții V și VII, folosind ca revelator vanilină în acid sulfuric concentrat care a colorat spoturile în galben-portocaliu.

Sensibilitatea metodei cromatografice

Tabelul II

Nr. crt.	Amestec	Eluent	Revelator	Concentrație în impuritate	Volumul la care se mai observă spotul de impuritate
1	Estradiol Estronă	V	0,10 % vanilină în H_2SO_4 concentrat	0,05	0,005 ml
		VI	"	0,05	0,005 ml
		IV	"	0,05	0,002 ml
2	Estradiol-benzoat Estradiol	V	"	0,05	0,001 ml
		VI	"	0,05	0,001 ml'
3	Estradiol-diundecilinat Estradiol	V	"	0,05	0,005 ml
		VI	"	0,05	0,005 ml
4	Acetoxi-progesteronă Progesteronă	II	"	0,05	0,01 ml
		V	"	0,05	0,005 ml
5	Testosteron-propionat Testosteron	IV	"	0,05	0,01 ml
		V	"	0,05	0,01 ml

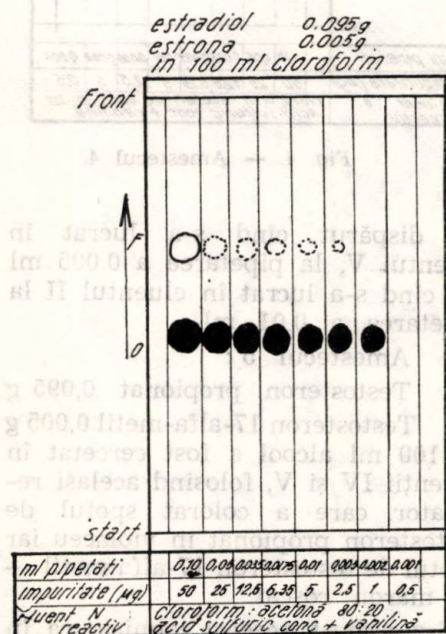


Fig. 1. — Amestecul 1.

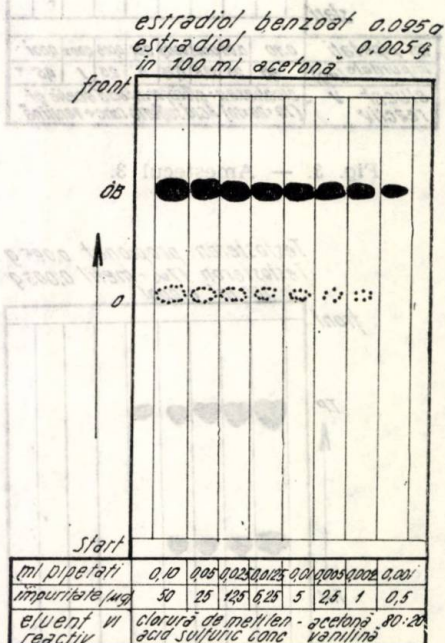


Fig. 2. — Amestecul 2.

Spoturile de impuritate au dispărut în cazurile folosirii ambilor eluenți atunci când s-au pipetat 0,005 ml.

Amestecul 4:

Acetoxi-progesteronă 0,095 g

Progesteronă 0,005 g în 100 ml cloroform

a fost studiat în eluenții II și V, folosind ca revelator vanilină în

acid sulfuric concentrat, care a colorat spoturile de acetoxi-progesteronă în violaceu iar pe cele de progesteronă în maron. Spoturile de impuritate

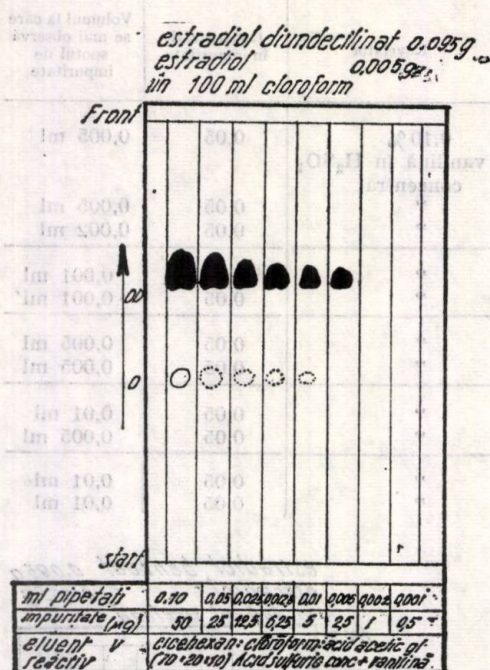


Fig. 3. — Amestecul 3.

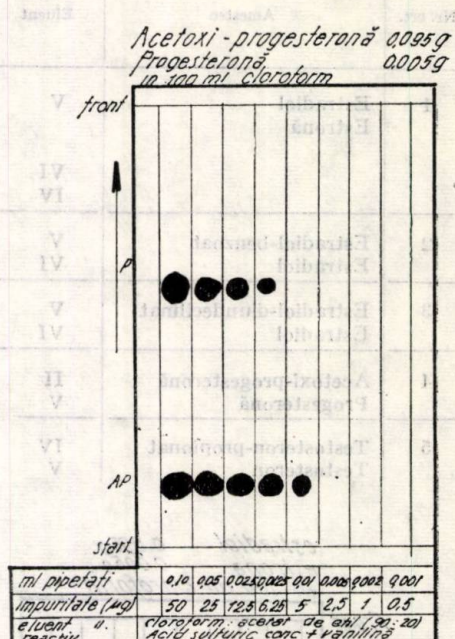


Fig. 4. — Amestecul 4.

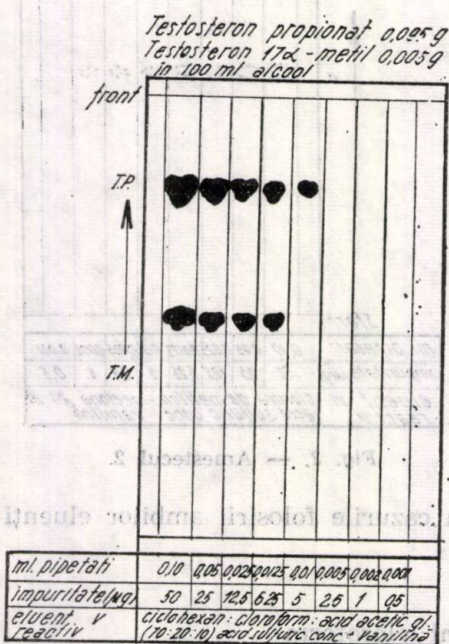


Fig. 5. — Amestecul 5.

au dispărut când s-a lucrat în eluentul V, la pipetarea a 0,005 ml iar când s-a lucrat în eluentul II la pipetarea a 0,01 ml.

Amestecul 5:

Testosteron propionat 0,095 g
Testosteron 17-alfa-metil 0,005 g
în 100 ml alcool a fost cercetat în eluenții IV și V, folosind același reactiv, care a colorat spotul de testosteron propionat în violaceu iar spotul de testosteron 17-alfa-metil — în maron roșcat.

S-a aplicat aceeași tehnică, ca în cazurile de mai sus, și s-a observat în cazul folosirii ambilor eluenți, că spotul de impuritate a dispărut atunci când s-a pipetat la start un volum egal cu 0,01 ml.

În continuare prezentăm imaginile care confirmă cele menționate anterior.

CONCLUZII

Pe baza cercetărilor experimentale, am putut stabili că metoda cromatografică se dovedește sensibilă în raport cu acel eluent care permite observarea spotului de impuritate atunci când acesta se află în cantități foarte mici.

BIBLIOGRAFIE

1. ARSENAULT G. P. — A method for sample application in preparative thin-layer chromatography, *J. Chromatog.*, 1966, 21, I, 155—157.
2. ATTAL H., EIK N. — Elution of steroids after thin-layer chromatography, *J. Chromatogr.*, 1967, I, 27, 167—169.
3. BRIMLEY R. C., BARRET F. C. — Practical chromatography, Ed. Reinhold Publishing Corporation, New York—Londra, Ed. G. Chapman Ltd., 1954.
4. * * * — Direct spectrophotometric quantitation of 17-ketosteroids on thin-layer chromatogram, *J. Lab. clin. Med.*, 1968, 71, 1 628—1 633.
5. DRUZHIMINA K. V. — Chromatographic separation of corticosteroids on a thin-layer of silica gel, *Vop. med. Khim.*, 1965, 4, 81—87.
6. EDWARDS R. W. — Two dimensional chromatography of corticosteroids, *Biochem. J.*, 1962, 82, 48—49.
7. FREIMUTH V., ZAWATA C. — Separation of corticosteroids by means of thin-layer chromatography on polisamide layers. *Acta Biol. med. Gen.*, 1965, 13, 624—628.
8. HARA S., TAKENCHI M. — Analysis of steroids. IV. Thin-layer chromatography and densitometry of bile components, *Chem. pharm. Bull.*, 1964, 12, 483—488.
9. HARDY O., KOLOKOVA J. — Partition chromatography of some corticosteroids important in pharmacology, *Čsk. Farm.*, 1962, II, 4, 185—187.
10. PAREKH C. K., DALLAS S. J. — Reproducible R_F values in thin-layer absorption chromatography, *J. Chromatog.* 1965, 17, 2, 267—278.
11. RANDEROTH K. — Dünnschicht Chromatographie, Verlag Chemie, Stuttgart, 1963.
12. ROSSETTI V. — Separation of synthetic cortisone-like steroids by silica gel thin-layer chromatography, *Biochim. appl. (Parma)*, 1965, 12, 4, 113—123.
13. STANCIU TEODORA — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota I. Hormoni androgeni, *Farmacia (Buc.)* 1976, XXIV, 1.
14. STANCIU TEODORA — Contribuții la studiul dozării densitometrice a hormonilor steroizi, *Farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 2.

Articol intrat în redacție la 4.II.1978

Indicele de clasificare : 615.361.453—012.3:545.844

SUMMARY

Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisia Mihele — CHROMATOGRAPHIC DETERMINATIONS OF SOME STEROID HORMONAL MIXTURES. NOTE I

Five steroid hormonal mixtures (estrogens, progesterone, androgens) were determined chromatographically in order to establish the limits of impurities admitted for steroid hormones.

Thin-layer chromatography proved sensitive, revealing even small amounts of impurities when a given eluent was used.

A. Тэмшидан, Теодора Станчу, Дениса Михеле — ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СМЕСЕЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ. СООБЩЕНИЕ I

Авторы подвергли хроматографическому исследованию 5 смесей стероидных гормонов (эстрогенные, прогестативные гормоны, андрогенные гормоны) для установления пределов допустимого загрязнения стероидных гормонов.

Полученные результаты указали, что хроматографический тонкослойный метод оказался чувствительным, позволяя выявить наличие загрязнений, даже если они содержатся в малых количествах, применяя в этих целях определенных элюэнт.

1. ATTAL H., EIK N. — Elution of steroids after thin-layer chromatography. *J. Chromatogr.*, 1967, 1, 27, 167-169.
2. BRIMLEY R. C., BARNETT F. C. — Practical chromatography. Ed. Reinhold Publishing Corporation, New York-London, Ed. G. Chapman Ltd., 1957.
3. ... — Direct spectrophotometric quantitation of 17-ketosteroids on thin-layer chromatograms. *J. Lab. Clin. Med.*, 1968, 71, 1, 638-1, 633.
4. DUCZMINA K. V. — Chromatographic separation of corticosteroids on a thin-layer of silica gel. *Vop. med. Khim.*, 1965, 4, 81-87.
5. EDWARDS R. W. — Two dimensional chromatography of corticosteroids. *Biochem. J.*, 1962, 82, 48-49.
6. FREEMUTH V., ZAWATA C. — Separation of corticosteroids by means of thin-layer chromatography on polyamide layers. *Acta Biol. med. Ger.*, 1965, 13, 624-628.
7. HARA S., TAKENUCHI M. — Analysis of steroids. IV. Thin-layer chromatography and densitometry of bile components. *Chem. pharm. Bull.*, 1964, 12, 483-485.
8. HARDY O., KOLOKOVA I. — Partition chromatography of some corticosteroids important in pharmacology. *Chim. Farm.*, 1962, 11, 4, 183-187.
9. FARKEH C. K., DALLAS S. J. — Reproducible R_F values in thin-layer absorption chromatography. *J. Chromatogr.*, 1965, 17, 2, 267-270.
10. HANDEBOTH K. — *Dünnschicht Chromatographie*. Verlag Chemie, Stuttgart, 1963.
11. ROSETTI V. — Separation of synthetic corticosteroids by silica gel thin-layer chromatography. *Biochim. app. (Farm.)*, 1965, 12, 4, 113-123.
12. STANCIU TEODORA. — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. *Notă I. Hormoni androgeni, farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 1.
13. STANCIU TEODORA. — Contribuții la studiul dozării densitometrice a hormonilor steroizi. *Pharmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 2.

Article index in *Index Medicus* is 411.1976

Index de clasificare: 615.381.453-012.3.4.5.8.4

SUMMARY

St. Témşidan, Teodora Stanciu, Denisa Mihale — CHROMATOGRAPHIC DETECTION OF SOME STEROID HORMONAL MIXTURES. NOTE I

Five steroid hormonal mixtures (estrogen, progestosterone, androgens) were determined chromatographically in order to establish the limits of impurities admitted for steroid hormones. Thin-layer chromatography proved sensitive, revealing even small amounts of impurities when a given eluent was used.

Compoziția uleiului volatil de *Dracocephalum moldavica* L.

Gabriel Răcz, G. Tibori, C. Csedő

Facultatea de farmacie, I.M.F. Tirgu Mureș, în colaborare cu Întreprinderea de plante medicinale din Orăștie, județul Hunedoara

REZUMAT

Plantele respective au fost cultivate la diferite altitudini, în același bazin hidrografic. Randamentul de ulei volatil din părțile aeriene (herba, fără tulpini) a variat între 0,200 și plante medicinale din Orăștie, județul Hunedoara
tificat 14 substanțe. Randamentul maxim de ulei volatil și conținutul cel mai ridicat de citral ($a + b$) s-a obținut la plantele cultivate la altitudinea de 700—800 m.

Plante medicinale
Cromatografie

Specia *Dracocephalum moldavica* L. (Fam. Labiatae), de origine asiatică, este cultivată la noi ca plantă medicinală, aromatică și meliferă. Prezintă interes economic, mai ales datorită conținutului ridicat în citral din uleiul volatil. Caracterele plantei și tehnica de cultură sînt descrise în lucrarea monografică a lui I. Roventța și colab. (3). Cercetările noastre au fost întreprinse în vederea cunoașterii compoziției chimice a uleiului volatil, asupra căruia în literatura de specialitate (2) se găsesc date sporadice, incomplete.

MATERIAL ȘI METODA

Din semințe recoltate de la aceeași populație cultivată în grădina de plante medicinale și aromatice a facultății noastre, am realizat 5 microculturi la diferite altitudini (cuprinse între 360 și 800 m), amplasate în același bazin hidrografic (Tîrnava Mică).

Randamentul în ulei volatil a fost determinat după metoda înscrisă în Farmacopeea Română, ediția a VIII-a.

Compoziția uleiului volatil s-a analizat prin cromatografie în fază gazoasă, utilizîndu-se un aparat Carlo Erba 2 400 V, în următoarele condiții de lucru : catarometru, coloană 2,5 m/4 × 2 mm, OV₁₇ 10% pe Chromosorb W silanizat 80—100 mesh. Gaz purtător hidrogen 20 ml/minut, temperatura det. 200°C, temperatura inj. 230°C, curent în punte 150 mA. Temperatura programată 100°C (2 minute), 100—190°C/8 grade pe minut. Cantitatea injectată 1,0 microlitri, atenuare 4 x. Viteza hirtiei 24 inch/oră (fig. 1).

Farmacica, vol. XXVI, nr. 2, anul 1978

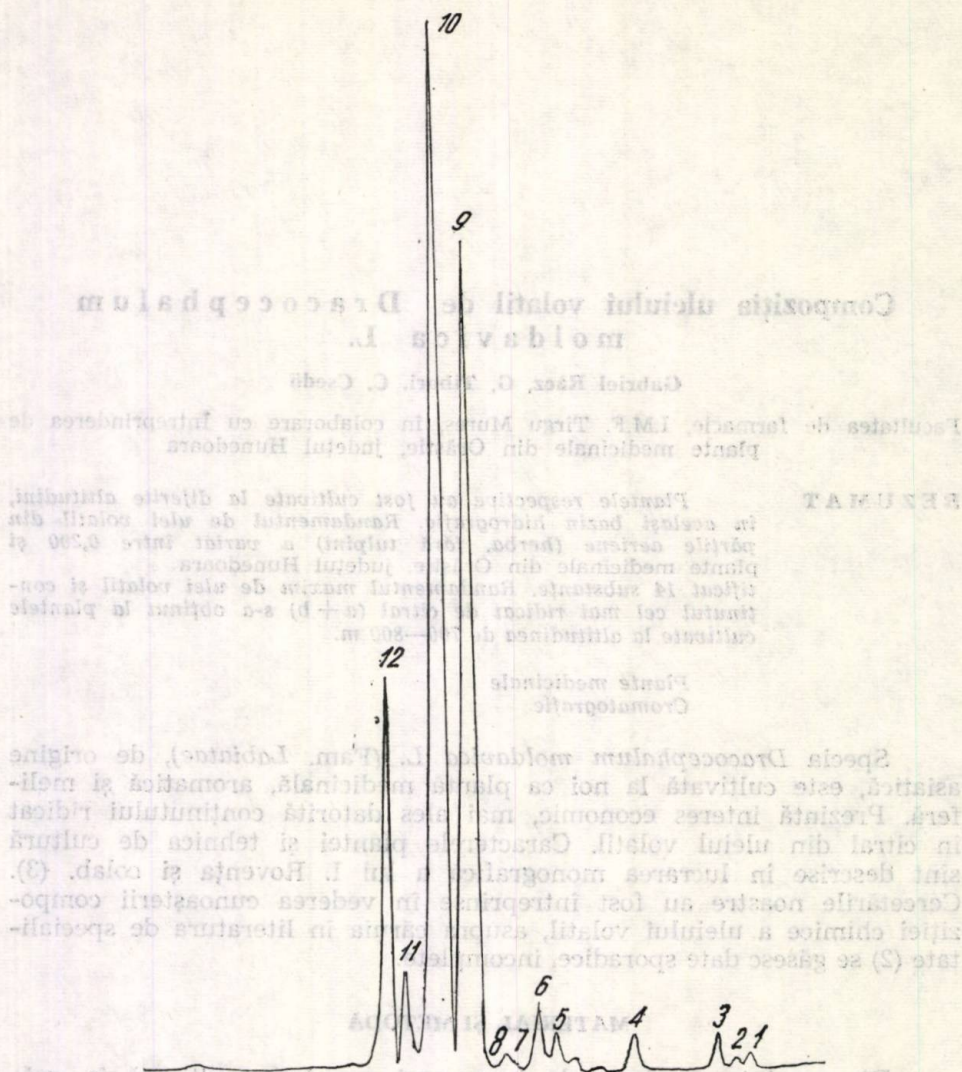


Fig. 1. — Gazcromatograma uleiului volatil de *Dracocephalum moldavica* L. Probă obținută de la o populație cultivată în Valea Săcădatului, pepiniera Isuica Ocolul silvic Sovata, la altitudinea de 510 m

1 — mircen; 2 — delta-3-caren; 3 — limonen; 4 — linalool;
5 — citronellol; 6 — borneol; 7 — citronellal; 8 — nerol;
9 — citral b; 10 — citral a; 11 — acetat de terpenil; 12 — acetat de geranil (față de alte proveniențe, lipsește terpinolenul și nerolidolul, conform datelor cuprinse în tabelul II).

REZULTATE

Randamentul de ulei volatil din părțile aeriene fără tulpini a variat de la 0,200 până la 0,625 ml%/produs uscat. Valorile maxime s-au obținut la microculturile de la altitudinile cele mai mari (700—800 m). Din totalul de componenți decelați s-a identificat 89,59—99,82% din compuși, în total 14 substanțe, conform tabelului I.

Este semnificativă predominarea cantitativă a citralului. Conținutul în citral a și citral b (calculate împreună) variază între 43,62 și 80,90%. Valorile cele mai mari le-am găsit după înflorire, în perioada formării fructelor.

Tabelul I

Nr. crt.	Numele compusului	Procentul (valorile limită)
1	mircen	0,44 — 0,76
2	delta-3-caren	0 — 0,49
3	limonen	0,99 — 2,04
4	terpinolen	0 — 0,10
5	linalool	1,32 — 1,83
6	citronellol	0,95 — 1,56
7	borneol	0,52 — 2,00
8	citronellal	0 — 1,24
9	nerol	1,20 — 1,33
10	citral b	18,81 — 35,84
11	citral a	24,81 — 45,30
12	acetat de terpenil	1,68 — 3,33
13	acetat de geranil	7,59 — 32,22
14	nerolidol	0 — 3,49

CONCLUZII

Se recomandă amplasarea culturilor de *Dracocephalum moldavica* L. la altitudini de 600—800 m și recoltarea părților aeriene după înflorirea totală. În asemenea condiții, randamentul de ulei volatil și conținutul acestuia în citral (în cazul nostru până la 80%) sînt cele mai ridicate.

BIBLIOGRAFIE

1. BAERHEIM SVENDSEN A., KARLSEN J. — *Planta med.* (Stuttg.), 1973, 24, 266.
2. HEGNAUER R. — *Chemotaxonomie der Pflanzen*, vol. 4, Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart, 1966.
3. ROVENȚA I., LUPEANU RODICA, PASCU VIORICA — *Dracocephalum moldavica* L., o plantă medicinală și aromatică de perspectivă, Ed. CENTRO-COOP, București, 1975.
4. TIBORI G., CSEDŐ C., RÁCZ G. — *Rev. med.* (Tg. Mureș), 1974, 20, 222.

Articol intrat în redacție la 16.VI.1975

Indicele de clasificare : 615.32 *Dracocephalum*

SUMMARY

G. Rácz, G. Tibor, C. Csedő — THE COMPOSITION OF VOLATILE OIL IN *DRACOCEPHALUM MOLDAVICA* L.

The plants were grown at different altitudes in the same hydrographical basin. The volatile oil content of the overground parts, without the stems, ranged between 0.200 and 0.624 ml%, dry substance. Fourteen substances were identified by gas chromatography. The highest volatile oil and citral (a+b) content was obtained from the plants grown at 700—800 meters altitude.

РЕЗЮМЕ

Г. Рачь, Г. Тибори, К. Чедо — СОСТАВ ЛЕТУЧЕГО МАСЛА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В РАСТЕНИИ DRACOSERPHALUM MOLDAVICE L.

Соответствующие растения выращивались на различных высотах в том же водном бассейне, а количество летучего масла из воздушных частей (трава без стебля) варьировал в значительных пределах: 0,200 и 0,624 мл% (сухой препарат).

При помощи газохроматического метода были идентифицированы 14 компонентов, а максимальный выход летучего масла и наиболее высокое его содержание цитрала (A+B) было получено в растениях, выращиваемых на высоте 700—800 м.

0.44 — 0.75	1	citral
0 — 0.10	2	delta-3-carene
0.00 — 2.04	3	limonene
0 — 0.10	4	linalool
1.32 — 1.83	5	linalyl acetate
0.05 — 1.56	6	citronellol
0.62 — 2.00	7	geraniol
0 — 1.24	8	citronellal
1.30 — 1.33	9	nerol
18.81 — 32.84	10	citral b
24.81 — 42.30	11	citral a
1.08 — 2.32	12	acetate of linalyl
2.50 — 22.22	13	acetate of geranyl
0 — 2.49	14	geranibol

CONCLUZII

Se recomandă amplasarea culturilor de *Dracoserpalum moldavice* L. la altitudinile de 700—800 m și recoltarea părților aeriene după inflorescențe totale, în asemenea condiții, randamentul de ulei volatil și conținutul acestuia în citral (în cazul nostru până la 80%) sînt cele mai ridicate.

BIBLIOGRAFIE

1. BAERNHEIM SVENDSEN A., KAHNSEN J. — *Plante med.* (Stuttg.), 1972, 24, 208.
2. HEGNAUER H. — *Chemoanalyse des Pflanzen*, vol. 4, Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart, 1966.
3. ROVENTA L., LUPESCU RODICA, PASCU VIORELA — *Dracoserpalum moldavice* L. o plantă medicinală și aromată de perspectivă, Ed. CENTRO-COOP, București, 1972.
4. TIHORI C., CHEDO C., RACH G. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1974, 20, 222.

Articolul primit în redacție la 18.VI.1975

Indicele de clasificare: 615.32 *Dracoserpalum*

SUMMARY

G. Rach, G. Tibori, C. Chedo — THE COMPOSITION OF VOLATILE OIL IN *DRACOSERPHALUM MOLDAVICE* L.

The plants were grown at different altitudes in the same hydrographical basin. The volatile oil content of the overground parts, without the stems, ranged between 0.200 and 0.624 ml% dry substance. Essential substances were identified by gas chromatography. The highest volatile oil and citral (a+b) content was obtained from the plants grown at 700—800 meters altitude.

Contribuții la studiul chimic al părții supratereștre de *Salvia Splendens* Ker-Gawl.

Doina Albulescu, Adriana Cirlig, Lenuța Tudor

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Efectuând un studiu chimic al părții supratereștre de *Salvia splendens* Ker Gawl., autorii aplică un procedeu bazat pe extragerea succesivă a materialului vegetal cu solvenți de polarități diferite, care conduce la izolarea a două fracțiuni alcaloidice în stare de puritate avansată, caracterizate prin reacții chimice calitative și analiză cromatografică în strat subțire, precum și la obținerea unor derivați cumarinici sub formă de reziduuri cristalizate, a căror identitate a fost verificată prin reacția Feigl-Anger-Frehden și analiză cromatografică în strat subțire.

Procedul de extracție aplicat a permis izolarea a încă trei fracțiuni, care prin cercetări chimice preliminare duc la presupunerea că ar fi un principiu amar de natură terpenoidică, un compus catotenoidic și, respectiv, un amestec de cel puțin două clase de constituenți (steroli sau triterpene și cumarine).

Plante medicinale

Salvia splendens Ker-Gawl., plantă mult cultivată la noi în scopuri ornamentale (1, 2), nu s-a înscris prea frecvent în sfera de interes a fitochimiștilor (3—5).

Cercetări românești mai puțin recente au stabilit conținutul în antociani al florilor obținute de la această plantă, compozi care, izolați în stare pură, s-a dovedit că nu sînt răspunzători de acțiunea antimicrobiană a plantei (6), spre deosebire de extractele apoase, care prezintă în mod evident această proprietate (7). Romanova și colab., studiind diverse specii de *Salvia*, izolează o serie de chinone diterpenoidice (8), constituenți naturali dintre care unii prezintă acțiune antimicrobiană (9) și a căror eventuală prezență în *Salvia splendens* — ținînd seama de legătura filogenetică dintre specii — ar putea explica acțiunea amintită.

În numeroase specii ale genului *Salvia* au fost puși în evidență o serie de compozi terpenici foarte diverși, prezență explicabilă prin precursorul biogenetic comun, acetil CoA. Astfel picrosalvina, diterpenă lactonică cu proprietăți de principiu amar (10), s-a dovedit a fi identică cu carnosolul izolat din *Salvia carnososa* (9).

Studiul fitochimic foarte diversificat, efectuat de Doganis referitor la două specii de *Salvia* (*S. triloba* și *S. calycina*), relevă prezența unei

Farmacia, vol. XXVI, nr. 2, anul 1978

multitudini de constituenți chimici, printre care se înscriu și terpenele (11).

Observațiile personale ne-au permis să constatăm că anumite specii animale evită consumarea părții supratereștre de *Salvia splendens* Ker-Gawl., ceea ce ne-a pus problema dacă aceasta nu s-ar datora unei eventuale toxicități a plantei.

Ținând seama că în procesele biogenetice de formare a compușilor diterpenoidici pot apărea, alături de diverși constituenți oxigenați și alcaloizi cu această structură, ne-am propus să verificăm ipoteza eventualei prezențe a acestor ultimi constituenți.

Cercetările lui Doganis referitoare la speciile înrudite *Salvia triloba* și *Salvia calycina* menționează absența alcaloizilor în labiatele amintite.

Literatura de specialitate aducând puține informații cu privire la compoziția chimică a plantei ce formează obiectul lucrării de față, am considerat că un studiu fitochimic diversificat ne va permite să aducem unele contribuții la completarea acestor date.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIAL ȘI METODĂ

Ca material de studiu ne-a servit partea supratereștră înflorită, recoltată în toamna anului 1973 din grădina Casei Universitarilor, București, condiționată după normele obișnuite.

Ținând seama de compoziția chimică foarte complexă a produselor vegetale și de comportamentul fizico-chimic diferit al constituenților chimici naturali, materialul experimental alcătuit din frunze și respectiv flori, adus la gradul de mărunțire corespunzător, l-am supus unei extracții succesive cu solvenți organici de polarități diferite. Anterior acestei extracții, pornind de la ipoteza că evitarea consumării plantei de anumite specii animale s-ar datora unei componente toxice, eventual de natură alcaloidică, am efectuat o serie de reacții chimice preliminare, caracteristice acestei clase de compuși. În acest scop, am folosit soluții extractive hidroalcoolice purificate conform metodei Stas-Otto, care ne-a condus la rezultate pozitive, atât în cazul unor reacții de precipitare, cât și în cazul reacțiilor de culoare.

Pornind de la acest fapt am luat în lucru 300 g frunze și respectiv 250 g flori, care au fost unectate cu NH_4OH 10% prin triturare la mojar, produsele vegetale fiind apoi uscate la temperatura ambiantă. Materialul vegetal astfel prelucrat a fost supus apoi unei extrageri succesive cu diferiți solvenți organici în aparat Soxhlet, conform schemei nr. 1 și 2, verificând de fiecare dată ca pH-ul produselor vegetale să fie 8-9.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Prin procedeele de extracție prezentate în schemele nr. 1 și 2, din frunzele și respectiv florile plantei *Salvia splendens* am obținut reziduuri cristalizate din izobutanol (1a și 2a) (fig. 1), care ținând seama de metoda de izolare și de faptul că dau pozitive reacțiile generale pentru alcaloizi ne conduc la concluzia preliminară că sînt de natură alcaloidică.

Soluțiile apoase alcaline epuizate cu izobutanol au fost extrase în continuare cu ciclohexanol, din care s-au obținut două fracțiuni cristalizate (1b și 2b), care se comportă asemănător cu reziduurile alcaloide (1a și 2a) în ceea ce privește reacțiile chimice de identificare.



Fig. 1

U.V.		REVELARE	
1a	1b	1a	1b

Fig. 2

Fig. 2'

U.V.		REVELARE	
2a	2b	2a	2b

Fig. 3

Fig. 3'

Reziduurile (1a și 1b) obținute din frunză au fost supuse unei separări cromatografice în strat subțire (fază fixă: silicagel G Merck, sistem de solvenți — hexan/acetat de etil/metanol — 60; 40; 7,5 — timp de dezvoltare, 45 de minute, revelare cu reactivul Münier-Machboeuf (12), obținându-se rezultatele prezentate în figurile 2 și 2'.

La reziduu (1a) examenul la lumina u.v. permite să se observe două spoturi: $Rf_1 = 0,90$ și $Rf_2 = 0,55$ cu puternică fluorescență albăstră, spoturi revelabile cu reactivul Münier-Machboeuf.

În aceleași condiții de separare cromatografică, reziduul (1b) prezintă două spoturi : $Rf_1 = 0,95$ și $Rf_2 = 0,60$ cu puternică fluorescență brun-verzuie în lumina u.v., spoturi revelabile cu reactivul Münier-Machboeuf.

Cele două reziduuri alcaloidice (2a și 2b) provenite de la floare, cromatografiate (fază fixă : silicagel G. Merck, sistem de solvenți — acetat de etil/metanol/apă — 75 ; 10 ; 7,5 — timp de dezvoltare, 40 de minute, revelare cu reactivul Münier-Machboeuf) separă câte un singur spot ($Rf_{2a} = 0,76$ și $Rf_{2b} = 0,77$), vizibil în lumina u.v. (fig. 3) și revelabil cu reactivul Münier-Machboeuf (fig. 3').

Procedeul tehnologic aplicat ne-a condus de asemenea la separarea unor reziduuri cristalizate (1c și 2c) (fig. 4), ale căror soluții apoase cu o puternică fluorescență în u.v. dau pozitivă reacția Feigl-Anger-Frehden.

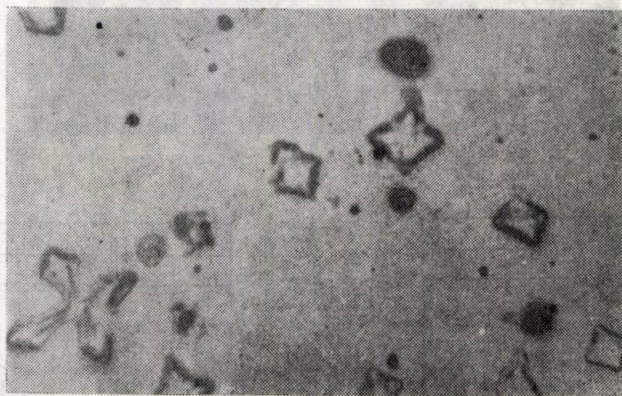


Fig. 4

U.V.			U.V. după tratare cu KOH alcoolic		
$Rf = 0,85$			$Rf = 0,85$		
ETALON	1c	2c	ETALON	1c	2c
UMBLEI			UMBLEI		
FERONIA			FERONIA		

Fig. 5

Fig. 5'

Prin analiza cromatografică în strat subțire (fază fixă : silicagel G. Merck, sistem de solvenți — metanol/cloroform/acid acetic — 47,5 ; 47,5 ; 5 — timp de dezvoltare 30 de minute, tratare cu hidroxid de potasiu alcoolic și examinare la u.v., prezintă spectrul din figurile 5 și 5'.

Datele expuse mai sus ne determină să afirmăm că în compoziția chimică a părții supratereștre de *Salvia splendens* Ker-Gawl. există derivați cumarinici.

Prin prelucrarea soluției extractive eter de petrol am obținut, în cazul frunzelor, un reziduu galben-brun (1d), care dă pozitivă reacția Liebermann-Burchard. Aceeași soluție obținută din flori, supusă unei saponificări cu HOH alcoolic 2 N timp de două ore, ne-a permis ca din insaponifiabil să obținem un reziduu alb-gălbui (2d), ce se comportă identic cu reziduul (1d) în ce privește reacția Liebermann-Burchard.

Modul de obținere, reacțiile de identificare și examenul organoleptic al celor două reziduuri ne conduc la presupunerea că ar putea fi eventual principii amare de natură terpenoidică, a căror prezență în literatura de specialitate consultată este citată în diverse specii de *Salvia* (10, 11).

Din insaponifiabil a rezultat, de asemenea, o fracțiune galben-portocalie, probabil compuși de natură carotenoidică (2f).

Din prelucrarea soluțiilor extractive eter etilic și cloroform au mai rezultat reziduuri (1e și 2e), care supuse unei analize chimice calitative ne-au condus la concluzia că sînt un amestec de cel puțin două clase de compuși (reacția Feigl-Anger-Frehden și reacția Liebermann-Burchard pozitive).

CONCLUZII

Efectuînd un studiu chimic al părții supratereștre de *Salvia splendens* Ker-Gawl., printr-un procedeu bazat pe extragerea succesivă a materialului vegetal cu solvenți organici de polarități diferite, am ajuns la următoarele rezultate :

1. Izolarea a două fracțiuni alcaloidice în stare de puritate avansată, caracterizate prin reacții chimice calitative specifice și analiză cromatografică în strat subțire.

2. Obținerea unor derivați cumarinici sub formă de reziduuri cristalizate, a căror identificare a fost verificată prin reacția Feigl-Anger-Frehden și analiză cromatografică în strat subțire.

3. Prin prelucrarea soluției extractive eter de petrol om obținut un reziduu care, prin modul de obținere, reacții de identificare și examen organoleptic ne conduce la presupunerea că ar putea fi eventual un principiu amar de natură terpenoidică.

4. Procedeu de extracție ne-a permis să obținem alte două fracțiuni, una probabil de natură carotenoidică, iar a doua, prin modul de separare și prin reacții chimice calitative, ne determină să afirmăm că este un amestec de cel puțin două clase de compuși (steroli sau tri-terpene și cumarine).

Considerăm că izolarea unor fracțiuni alcaloidice și a unor derivați cumarinici din frunzele, respectiv florile plantei *Salvia splendens* Ker-Gawl., ambele clase de compuși nefiind citate de literatura de specialitate consultată — constituie o completare utilă a datelor referitoare la compoziția chimică a speciei luată în lucru, precum și puncte de plecare în inițiere de noi cercetări pe aceste coordonate în cadrul genului *Salvia*.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Flora R.P.R., Ed. Academiei R.P.R., București, 1961, vol. 8, p. 264.
2. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a R.P.R., Ed. Agrosilvică de stat, București, 1958, p. 406.
3. FEIGLOVA B. — *Preslia*, 1968, 3, 267.
4. JURCĂ V. — *An. șt. Univ. Al. I. Cuza, Ser. Biol.*, 1973, 19, 2, 275.
5. KOPEEWIEZ J. — *New Phytol.*, 1972, 71, 1, 129, citat din C.A. 1972, 77, 3, 16.515^x.
6. CONSTANTINESCU EUG., CIULEI I., SOMMER LYA, GRIGORESCU EM. — Considerații privind activitatea antibiotică a pigmentilor antocianici din diverse plante, Conferința națională de farmacie, București, iunie, 1968.

7. MIHAIL, ELVIRA — Izolarea pigmentilor antocianici din florile plantei *Salvia splendens*. Sesiunea Cercurilor științifice studentesti, București, 1957.
 8. ROMANOVA AS. și colab. — *Khim Prir. Soedin.*, 1972, 2, 237.
 9. BODEA C. — *Tratat de biochimie vegetală*, Ed. Academiei R.P.R., București, 1965, I/II, p. 1225, 1641.
 10. DENÖEL A. — *Matière médicale végétale*, vol. II, Ed. Presses (Universitaires, Liège, 1958, 883.
 11. DOGANIS BASC. — *Arch. Pharm.*, 1971, 27, 4—9, 127.
 12. BORȘ GH., POPA I., VOICU A. — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 19, 4, 207.
- Articol intrat în redacție la : 22.VII.1977.

Indicele de clasificare : 615.32 *Salvia splendens*

SUMMARY

Doina Albulescu, Adriana Cirlig, Lenuta Tudor — CONTRIBUTIONS TO THE CHEMICAL STUDY OF THE AERIAL PART OF *SALVIA SPLENDENS* KER-GAWL

Chemical study of the aerial part of *Salvia splendens* Ker-Gawl by a procedure based upon the successive extraction of the vegetable material by solvents with a different polarity, led to the isolation of two very pure alkaloid fractions, which were characterized by qualitative chemical reactions and thin layer chromatography. Coumarin derivatives were likewise obtained in the form of crystallized residues, whose identity was checked by the Feigl-Anger-Frehden reaction and thin layer chromatography.

The extraction procedure applied led to the isolation of another three fractions, which following the preliminary investigations were assumed to be a bitter principle of terpenoid nature, a quaterterpenoid compound and a mixture of at least two classes of constituents (sterols or triterpen and coumarin).

РЕЗЮМЕ

Дойна Албулеску, Адриана Кырлиг, Ленуца Тудор — К ВОПРОСУ ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ *SALVIA SPLENDENS* KER-GAWL

Подвергая химическому исследованию надпочвенную часть растения *Salvia Splendens* авторы, в качестве основного метода извлечения растительного материала при помощи растворителей различной полярности, выделили 2 алкалоидных фракций в весьма чистом состоянии, которые характеризовались качественными химическими реакциями. Для анализа применялся также тонкослойный хроматографический метод, в результате чего были получены кумариновые производные в форме кристаллических осадков, идентичность которых была проверена при помощи реакции Фейгл-Анджер-Фрейдена и при помощи тонкослойного хроматографического метода.

Примененный метод извлечения позволил выделить еще 3 фракции, которые при предварительных химических исследованиях послужили основанием предположить, что речь идет о горьком действующем начале терпеноидной природы, Катротеноидном производном и соответственно смеси, состоящей самое меньшее из двух классов компонентов (стеролы или же тритерпены и кумарины).

Contribuții la studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope din clasa 1,4-benzodiazepinei

III. Influența unor factori externi asupra stabilității clordiazepoxidului

Paraschiva Bârză, Irina Predescu, Aurora Joița, Maria Orlea, Cornelia Stoica

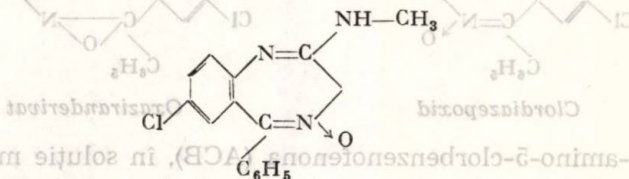
Laboratorul de chimie fizică și coloidală
al Facultății de farmacie, București

REZUMAT

S-a studiat, prin cromatografia în strat subțire, stabilitatea clordiazepoxidului sub influența luminii albe, a radiațiilor u.v., a căldurii și a variațiilor de pH. S-au identificat o parte dintre produșii de degradare formați în condițiile de lucru create și anume: oxaziranderivatul clordiazepoxidului, demoxepamul și 2-amino-5-clorbenzofenona. S-a constatat că în soluții tampon cu pH 8,5 și 7,4 clordiazepoxidul este stabil timp de două ore, la temperatura ambiantă, sub acțiunea luminii albe.

Chlordiazepoxidum

În două note anterioare (1, 2) au fost prezentate rezultatele cercărilor noastre privind influența unor factori fizico-chimici asupra stabilității unor psihotrope din clasa 1,4-benzodiazepinei — diazepam, oxazepam și nitrazepam — de producție românească (Terapia, Cluj-Napoca). În nota de față prezentăm rezultatele privind stabilitatea clordiazepoxidului (7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4N-oxid) :



sub influența luminii, a căldurii și a variațiilor de pH.

Încercările noastre au drept scop separarea și identificarea clordiazepoxidului și a produșilor lui de degradare în condițiile create, unii dintre acești produși fiind și metaboliți ai clordiazepoxidului, astfel încât determinarea lor poate servi în studii de farmacocinetică (3—6).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au preparat soluții de clordiazepoxid în sisteme tampon cu valori pH : 2, 8,5 ; 7,4 și 6, corespunzătoare sucului gastric, sucului intestinal, singelui și respectiv urinei, precum și soluții metanolice și în

diclormetan, în concentrații de aproximativ 10^{-4} m. Soluțiile au fost supuse acțiunii luminii albe timp de două ore, sau acțiunii radiațiilor u.v. emise de o lampă Wood, timp de 30 și 60 de minute, la 22°C , alături de substanța în stare solidă. În altă serie de determinări, probele în soluții tampon cu valorile pH menționate mai sus au fost menținute timp de patru ore la 37°C .

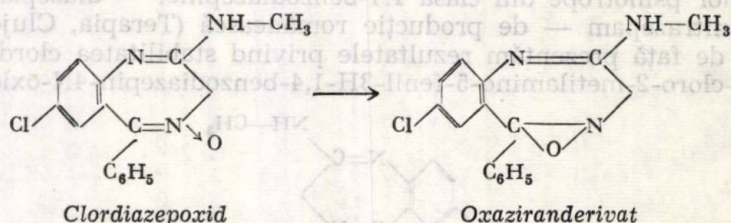
Separarea și identificarea clordiazepoxidului și a produșilor lui de degradare — rezultați în condițiile create — s-a efectuat prin metoda cromatografică în strat subțire, cu adsorbant silicagel G Merck, în următoarele sisteme de solvenți de dezvoltare :

- A. Cloroform-acetonă (80:20) ;
B. Benzen-dioxan-etanol-amoniac conc. (60:30:5:1) ;
C. Cloroform-metanol-acetat de butil (90:9:21) ;
D. Cloroform-metanol-amoniac conc. (80:60:1).

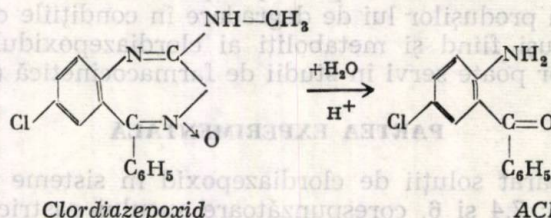
Revelarea s-a făcut pe baza fluorescenței în u.v., după tratarea cromatoplăcilor cu acid sulfuric 10% în metanol, pe baza colorației obținute cu iod în metanol etc. Martorii pentru produșii de degradare identificați au fost preparați de noi, utilizând datele din literatură (7—8).

REZULTATE SI DISCUTII

În probele expuse acțiunii luminii albe timp de două ore la 22°C, în afară de clordiazepoxid s-au identificat :



b) 2-amino-5-clorbenzenofenona (ACB), în soluție metanolică și di-clormetan. Substanța se formează prin scindarea hidrolitică a nucleului diazepinic, conform reacției (9) :



Reacția se produce probabil pe seama umidității din solvenți. Rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I
Valorile $R_f \times 100$ ale substanțelor separate din probele expuse
acțiunii luminii albe timp de două ore. Adsorbant: silicagel
G. Merek; sistem de solvenți B

Soluție de clordiazepoxid în :	$R_f \times 100$	Substanța
soluție tampon pH 2	60	clordiazepoxid
	86	neidentificată
	92	oxaziranderivatul
soluție tampon pH 8,5	60	clordiazepoxid
soluție tampon pH 7,4	60	clordiazepoxid
soluție tampon pH 6	60	clordiazepoxid
	86	neidentificată
	92	oxaziranderivatul
metanol	60	clordiazepoxid
	92	oxaziranderivatul
	95	neidentificată
	99	ACB
diclormetan	60	clordiazepoxid
	92	oxaziranderivatul
	95	neidentificată
	99	ACB

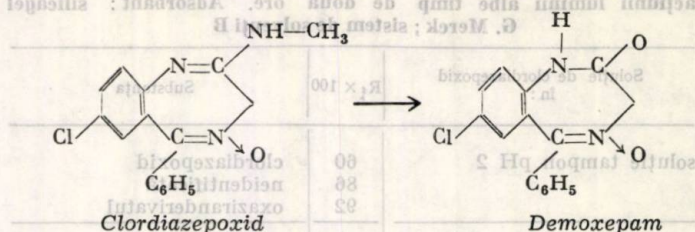
Tabelul II
Valorile $R_f \times 100$ ale substanțelor separate din probele expuse acțiunii radiațiilor u.v. Adsorbant:
silicagel G. Merek; sistem de solvenți B

Proba de clordiazepoxid	Timp de expunere (minute)	$R_f \times 100$	Substanța
Substanță solidă	30	60	clordiazepoxid
Substanță solidă	60	50	demoxepam
		60	clordiazepoxid
		84	neidentificată
		92	oxaziranderivatul
		94	neidentificată
soluție metanolică	30	60	clordiazepoxid
		82	neidentificată
		88	neidentificată
		92	oxaziranderivatul
soluție metanolică	60	31	neidentificată
		60	clordiazepoxid
		91	oxaziranderivatul
		99	ACB

În probele expuse acțiunii radiațiilor emise de lampa Wood, în afară de clordiazepoxid, s-au identificat — așa cum rezultă din tabelul II — următoarele substanțe :

- oxaziranderivatul, în proba solidă și în soluția metanolică ;
- ACB, în soluția metanolică ;
- demoxepamul, în proba solidă expusă timp de 60 de minute.

Demoxepamul este un derivat cu structură de lactamă, fluorescent în u.v., format în urma unei reacții de oxidare (7—8) :



reacție pe care nu o dau ceilalți derivați din clasa 1,4-benzodiazepinei studiați de noi. Demoxepamul este și unul dintre produșii de descompunere metabolică a clordiazepoxidului (3—4).

În probele menținute patru ore în sisteme tampon cu cele patru valori pH menționate, la 37°C în afară de clordiazepoxid s-au identificat :

- demoxepamul, în toate probele ;
- oxaziranderivatul, la pH 2 și 8,5 ;
- ACB, la pH 2, 6 și 8,5, așa cum rezultă din tabelul III.

Tabelul III

Valorile $R_f \times 100$ ale substanțelor separate din probele menținute patru ore la 37°C în soluții tampon. Adsorbant : silicagel G. Merck ; sistem de solvenți B

Proba de clordiazepoxid în sistem tampon cu :	$R_f \times 100$	Substanța
pH = 2	50 60 87 91 99	demoxepam clordiazepoxid neidentificată oxaziranderivatul ACB
pH = 8,5	50 60 91 99	demoxepam clordiazepoxid oxaziranderivatul ACB
pH = 7,4	50 60 70 87	demoxepam clordiazepoxid neidentificată "
pH = 6	50 60 99	demoxepam clordiazepoxid ACB

Alături de substanțele menționate mai sus, în toate probele s-au mai separat cromatografic și alte substanțe, neidentificate de noi.

Determinările prin metoda spectrală în u.v. privind stabilitatea clordiazepoxidului în condițiile de lucru nu ne-au oferit informații concludente, întrucât caracteristicile spectrale ale produșilor de degradare sînt asemănătoare cu cele ale substanței inițiale (10).

CONCLUZII

În probele de clordiazepoxid, supuse acțiunii luminii albe, radiațiilor u.v., variațiilor de temperatură și variațiilor de pH, s-au identificat — printre produșii de degradare parțială — următoarele substanțe : oxaziranderivatul, demoxepamul și 2-amino-5-clorbenzofenona (ACB).

În soluții tampon cu pH 8,5 și 7,4, clordiazepoxidul este stabil timp de două ore la temperatura ambiantă, sub acțiunea luminii albe.

Rezultatele cercetărilor noastre prezintă importanță pentru stabilirea condițiilor de conservare a clordiazepoxidului și pentru stabilirea condițiilor de efectuare a analizelor din forme farmaceutice și din medii biologice, analize care implică de obicei mai multe etape — extracții, alte separări, uneori deconjugare enzimatică sau transformare în derivați — înainte de determinarea cantitativă a medicamentului și a metabolitelor lui, prin diferite metode (7, 11—15), permițând cunoașterea unor modificări pe care le poate suferi substanța chiar în decursul efectuării acestor operații.

BIBLIOGRAFIE

1. PREDESCU I., BĂRZĂ PARASCHIVA, MACOVSCI M. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 4.
2. PREDESCU I., BĂRZĂ PARASCHIVA, ORLEA MARIA, STOICA CORNELIA, JOIȚA AURORA — *Farmacia (Buc.)*, (sub tipar).
3. LAFARQUE P. — *J. Chromatog.*, 1971, 62, 3, 423.
4. KIMMEL B., WAKENSTEIN S. — *J. pharm. Sci.*, 1967, 56, 4, 538.
5. * * * — Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals boody fluids, sub red. E. G. Clarke, G. B. Pharm. Press, Londra, 1969.
6. CLIFFORD G. M., SMITH F. — *Analyst*, 1974, 1 178, 99.
7. HALÔT D. — *Prod. Probl. Pharm.*, 1970, 3, 106.
8. RANDALL L. O., SCHALLEK W. — *Curr. ther. Res.*, 1965, 7, 9, 590. conf. C. A. 69, 16 980 y.
9. LAFARQUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franç.*, 1970, 28, 5, 343.
10. MAULDING H. V., NAZARENO J. P., PEARSON J. E., MICHAELIS A. F. — *J. pharm. Sci.*, 1975, 64, 2, 278.
11. HALÔT D. — *Prod. Probl. Pharm.*, 1970, 25, 3, 175.
12. BEHARELL E. — *J. Chromatog.*, 1972, 7 045.
13. BIRD E. S. — *Clin. chim. Acta*, 1973, 48, 1, 105 conf. C. A. 81, 197 432 j.
14. DE SILVA J. A. — *J. Chromatog.*, 1973, 10, 547.
15. LAFARQUE P., MEUNIER J., PONT P. — *Ann pharm. franç.*, 1970, 28, 7—8, 477.

Articol intrat în redacție la 2.II.1978.

Indicele de clasificare : 615.789 clordiazepoxid-011.

SUMMARY

Paraschiva Bârză, Irina Predescu, Aurora Joița, Maria Orlea, Cornelia Stoica — CONTRIBUTIONS TO THE PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF SOME PSYCHOTROPIC DRUGS OF THE 1,4-BENZODIAZEPIN CLASS. III. THE INFLUENCE OF SOME EXTERNAL FACTORS ON THE STABILITY OF CHLORDIAZEPOXIDE

The stability of chordiazepoxide under the influence of white light, UV radiations, heat and pH variations was studied by thin layer chromatography. Part of the degradation products formed under the working conditions used were identified : oxaziran a chlordiazepoxide derivative, demoxepam and 2-amino-5-chlorbenzophenone. In buffer solutions at pH 8.5 and 7.4 chlordiazepoxide is stable for 2 hours at room temperature under the action of white light.

РЕЗЮМЕ

Параскива Бырза, Ирина Предеску, Аурора Жоице, Мария Орля, Корнелия Стойка —
 К ВОПРОСУ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ
 ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ КЛАССА 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА.
 СООБЩЕНИЕ III. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕСТНЫХ ФАКТОРОВ НА
 СТАБИЛЬНОСТЬ ХЛОРДИАЗЕПОКСИДА

Авторы при помощи тонкослойного хроматографического метода исследовали стабильность хлордiazепоксида под влиянием белого света, ультрафиолетовых облучений, тепла, а также вариаций pH. Были идентифицированы 5 продуктов разложения, состоящих в получающихся при разложении в созданных рабочих условиях: оксазирандериват хлордiazепоксида, демоксипам и 2-амино-5-хлордезофенон.

Было констати́ровано, что в буферных растворах при pH=8,5 и 7,4 хлордiazепоксин является стабильным в течение 2 часов с окружающей температурой и под влиянием белого света.

BIBLIOGRAPHIE

1. PREDESCU I. BARZA PARASCIVIA, MACOVSCI M. — Farmacie (Buc), 1977, 4.
2. PREDESCU I. BARZA PARASCIVIA, ORLYA MARIA, STOICA CORNELIA, JOITA AURORA — Farmacie (Buc), (sub tipar), 1977, 4.
3. LAZARQUE P. — J. Chromatog., 1971, 62, 3, 433.
4. KEMMEL E., WAKENSTEIN S. — J. Pharm. Sci., 1967, 56, 4, 578.
5. — — — Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids. — Ed. by E. G. Clarke, G. B. Pharm. Press, London, 1969.
6. CLIFFORD G. M., SMITH T. — Analyst, 1974, 117, 89.
7. HALOT D. — Prod. Probl. Pharm., 1970, 3, 106.
8. RANDALL E. O., SCHALLER W. — Curr. Ther. Res., 1965, 7, 8, 369, cont.
9. LAZARQUE P., PONT P., MEUNIER J. — Ann. Pharm. franc., 1970, 30, 3, 443.
10. MAULDING H. V., NAZARENO J. P., PEARSON J. E., MICHAELIS A. E. — J. Pharm. Sci., 1975, 64, 2, 378.
11. HALOT D. — Prod. Probl. Pharm., 1970, 3, 175.
12. BUNAREL E. — J. Chromatog., 1972, 7, 045.
13. BIRD E. S. — Chin. chim. Acta, 1973, 48, 1, 105, cont. C. A. 81, 187432 J.
14. DE SILVA J. A. — J. Chromatog., 1973, 10, 347.
15. LAZARQUE P., MEUNIER J., PONT P. — Ann. Pharm. franc., 1970, 30, 7—8, 477.

Articol intrat în redacție la 2.II.1978.

Indicele de clasificare: 615.783 clordiazepoxid-011.

SUMMARY

Parascivă Bîrza, Irina Predescu, Aurora Joice, Maria Orlea, Cornelia Stoica —
 CONTRIBUTIONS TO THE PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF SOME PSY-
 CHOTROPIC DRUGS OF THE 1,4-BENZODIAZEPINE CLASS. III. THE IN-
 FLUENCE OF SOME EXTERNAL FACTORS ON THE STABILITY OF
 CHLORDIAZEPOXIDE

The stability of chlordiazepoxide under the influence of white light, UV radiations, heat and pH variations was studied by thin layer chromatography. Part of the degradation products formed under the working conditions used were identified: oxazepam, a chlordiazepoxide derivative, demoxepam and 2-amino-5-chlorophenol. In buffer solutions at pH 8.5 and 7.4 chlordiazepoxide is stable for 2 hours at room temperature under the action of white light.

Cercetări farmacobotanice în vederea valorificării plantei *Peucedanum oreoselinum* (L.) Munch., din flora spontană. Nota I. Cercetări morfoanatomice

Viorica Hodișan, M. Tămaș

Disciplina de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie Cluj-Napoca

REZUMAT *Peucedanum oreoselinum* (fam. Umbelliferae) este o plantă comună în finefurile umede montane, fiind folosită în medicina populară de la noi. În unele țări, principiile active extrase din specii de *Peucedanum* au fost introduse în terapie.

S-au studiat caracterele morfoanatomice ale tuturor organelor plantei, identificându-se și localizându-se țesuturile secretoare.

Plante medicinale

Peucedanum oreoselinum (L.) Munch. (sinonim *Athamanta oreoselinum* L., *Selinum oreoselinum* Cr., *Oreoselinum legitimum* M.B.), cunoscut sub numele de chimionul porcului, pătrunjel de cîmp, somnoroasă, face parte din fam. *Umbelliferae*. Dintre cele 14 specii de *Peucedanum*, care cresc în flora spontană a României, *P. oreoselinum* și *P. cervaris* sînt cele mai comune. *P. oreoselinum* este frecvent răspîndit în toate zonele țării, în fînațurile umede montane (12).

În medicina populară de la noi (munții Apuseni), planta este recomandată ca diuretic, în vătămături, calmantă, somniferă, avînd și acțiune dezinfectantă genitourinară, în catar bronhial și intestinal și pentru acțiunea sa de stimulare a poftei de mîncare (2, 3, 4, 10, 12).

Planta este cunoscută pentru proprietățile ei medicinale încă de pe vremea lui Dioscoride și Teofrast, cînd sucul rădăcinii se folosea în migrene, drept calmant al durerilor de dinți, împotriva colicilor, a umflăturilor și cistopatiilor, a durerilor de rinichi, ca cicatrizant și ca unguent sudorific (10).

În ultimul timp, diferite specii de *Peucedanum* au fost studiate datorită prezenței în compoziția lor a unor principii active, furanocumarine și uleiuri volatile, cu o deosebită valoare terapeutică. Astfel, în U.R.S.S. s-au studiat *P. morisonii* Bess și *P. ruthenicum* M.B. (7), precum și *P. deltoideum* Machino, ex Yabe ca surse de peucedanină. În 1959, Comitetul Farmacologic al Ministerului Sănătății al U.R.S.S. a aprobat introducerea în terapie a peucedaninei, furanocumarină extrasă din rădăcini de *Peucedanum*, în asociere cu tiotepa, în tratamentul tumorilor maligne și al bolilor de depigmentație (6).

S-au evaluat de asemenea resursele naturale de peucedanină, din U.R.S.S., s-a studiat anatomia unor specii de *Peucedanum* și localizarea cumarinelor în aceste organe (7).

La noi în țară s-au efectuat cercetări asupra unor droguri (*Fructus Ammi majus*) și preparate cu furanocumarine (11).

Parozewski a studiat anatomia fructelor și uleiul volatil din unele specii de *Peucedanum* (9).

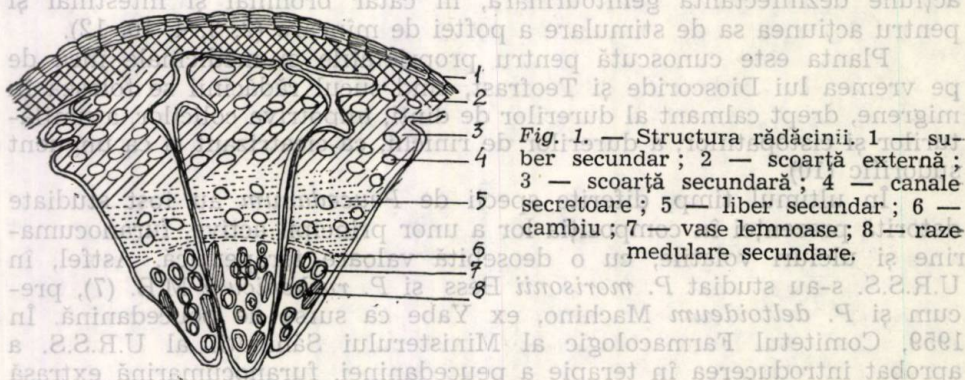
Având în vedere răspîndirea largă în flora spontană a țării noastre a speciei *P. oreoselinum*, ca și semnalarea în literatură a unor principii active cu importanță terapeutică extrase din specii de *Peucedanum* și faptul că la noi în țară planta nu a fost încă studiată din punct de vedere farmacobotanic, ne-am propus cercetarea histoanatomică și fitochimică a acestei specii.

Morfologia. *P. oreoselinum* este o plantă ierboasă, perenă, care prezintă în pămînt o rădăcină pivotantă de culoare cenușie, cu tulpina de 30—100 cm, cilindrică, glabră și cu striuri evidente, ramificată la partea superioară. Frunzele sînt de 2—3 ori penat sectate, lucioase pe fața superioară și cu nervuri evidente pe cea inferioară. Pețiolul frunzelor bazale — bine dezvoltat, turtit și cu striatțiuni. Florile, alb-roșiatice, sînt grupate în umbel compuse cu 11—30 radii inegale, care au la bază un involucriu format din foliole membranoase. Ovarul inferior, fructul brun-gălbui turtit dorsoventral are extremitățile emarginate. Coastele dorsale ale mericarpiilor sînt apropiate, iar cele laterale sînt aripate (12).

Anatomia. Din punct de vedere anatomic, *P. oreoselinum* prezintă caracterele generale ale fam. *Umbelliferae* descrise de Metcalfe și Chalk (8).

Materialul vegetal pe care am efectuat cercetările anatomice și fitochimice a fost recoltat din flora spontană de la Valea Morii (Feleac) și Ciucea (jud. Cluj). Am studiat caracterele anatomice și compoziția chimică a următoarelor organe: rădăcina, tulpina, frunza, fructele și radiile.

Am efectuat secțiuni transversale în aceste organe, care au fost apoi colorate cu reactivii: Genevez, Sudan III și Verde de malachit.



Rădăcina (fig. 1) prezintă o structură secundară, în care elementele secundare sînt fragmentate de razele medulare secundare, bi- sau tetraseriate, care la nivelul scoarței secundare se lărgesc, delimitînd spații serifere de formă sinuoasă. La exterior prezintă un suber secundar,

format din 4—6 rânduri de celule, turtite tangențial, sub care urmează o scoară primară externă, parenchimatică și scoară secundară, bine dezvoltată, cu numeroase canale secretoare de formă ovală. Asemenea canale secretoare se găsesc și în zona liberului secundar, însă în număr mai redus.

Tulpina (fig. 2), în secțiune transversală, are un contur ondulat, cu coaste largi și valecule foarte înguste. Sub epiderma unistrată, cuti-

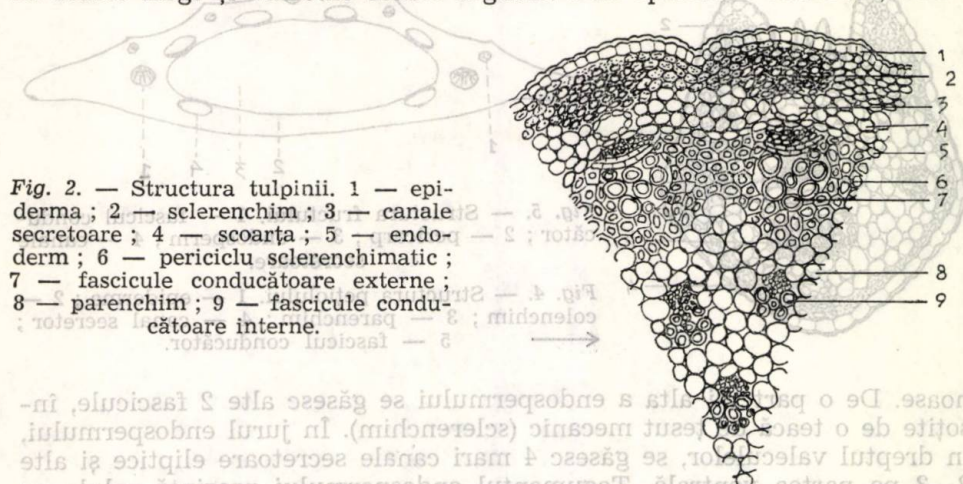


Fig. 2. — Structura tulpinii. 1 — epiderma; 2 — sclerenchim; 3 — canale secretoare; 4 — scoară; 5 — endoderm; 6 — periciclu sclerenchimatic; 7 — fascicule conducătoare externe; 8 — parenchim; 9 — fascicule conducătoare interne.

nizată, în dreptul coastelor, se găsesc pachete de colenchim, care protejează spre exterior canalele secretoare din scoară. Fasciculele liberolemnnoase sînt dispuse în cercuri concentrice și sînt de tip colateral deschis. Cele din apropierea scoarței sînt înglobate într-un periciclu pluristratificat, format din celule cu pereții sclerificați.

Frunza (fig. 3) este de tip ecvifacial, cele două epiderme sînt alcătuite din celule dreptunghiulare în dreptul mezofilului și de formă pă-

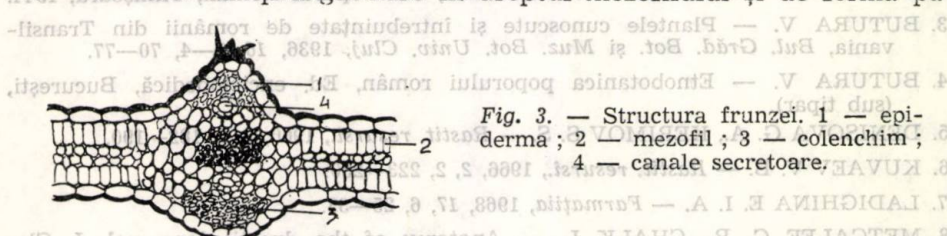


Fig. 3. — Structura frunzei. 1 — epiderma; 2 — mezofil; 3 — colenchim; 4 — canale secretoare.

trată în dreptul nervurilor. Tot în această zonă, pe epiderma superioară, se găsesc 2—3 periși unicelulari scurți, puternic cutinizați, de forma unor mici țepi. Din loc în loc se pot observa stomatele, care sînt de tip ranunculaceu (8). Sub epidermă, atît în dreptul fasciculului median, cît și al celor laterale se găsește cite un canal secretor, de formă ovală.

Pețiolul frunzei (fig. 4), în secțiune transversală, are o formă pentagonal-costată, cu extremitățile mai alungite, prezintă în regiunea centrală 2 periși unicelulari țepoși, sub care se găsește un suport colenchimatic. Sub epidermă se găsește un strat continuu de colenchim mai dezvoltat în dreptul coastelor, unde sînt situate fasciculele liberolem-

noase. Ca și în celelalte organe, sînt prezente și aici canalele secretoare. În centrul pețiolului se găsesc 2 fascicule liberolemnoase mediane.

Fructul (fig. 5), un mericarp, în secțiune transversală are o formă ovală, cu extremitățile mult alungite, cu fața ventrală netedă, iar cea dorsală cu 5 coaste proeminente, care adăpostesc fasciculele liberolem-

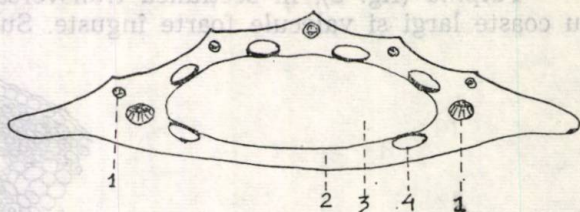
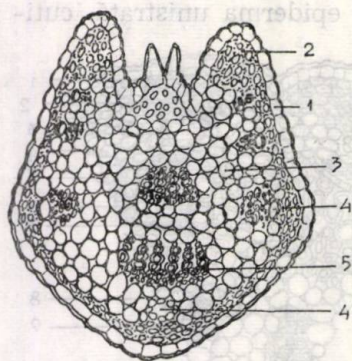


Fig. 5. — Structura fructului. 1 — fascicul conductor; 2 — pericarp; 3 — endosperm; 4 — canale secretoare.

Fig. 4. — Structura pețiolului. 1 — epiderma; 2 — colenchim; 3 — parenchim; 4 — canal secretor; 5 — fascicul conductor.

noase. De o parte și alta a endospermului se găsesc alte 2 fascicule, însoțite de o teacă de țesut mecanic (sclerenchim). În jurul endospermului, în dreptul valeculelor, se găsesc 4 mari canale secretoare eliptice și alte 2—3 pe partea ventrală. Tegumentul endospermului prezintă celule cu pereții interni îngroșați.

Structura anatomică a radiilor, care susțin fructele, este asemănătoare cu cea descrisă la tulpină.

BIBLIOGRAFIE

1. BORZA AL. — Dicționar etnobotanic, Ed. Academiei R.P.R., București, 1968.
 2. BUIA AL. — Plantele noastre medicinale, Ed. Poporul Român, Timișoara, 1944.
 3. BUTURA V. — Plantele cunoscute și întrebuințate de românii din Transilvania, *Bul. Grăd. Bot. și Muz. Bot. Univ. Cluj*, 1936, 16, 1—4, 70—77.
 4. BUTURA V. — Etnobotanica poporului român, Ed. enciclopedică, București, (sub tipar).
 5. DENISOVA G. A., KERIMOV S. S. — *Rastit. resursi.*, 1966, 2, 2, 182—190.
 6. KUVAEV V. B. — *Rastit. resursi.*, 1966, 2, 2, 223—230.
 7. LADIGHINA E. I. A. — *Farmația*, 1968, 17, 6, 25—33.
 8. METCALFE C. R., CHALK L. — *Anatomy of the dycotyledons*, vol. I, Clarendon Press, Oxford, 1957.
 9. PARCZEWSKI A. — *Dis. Pharm.*, 1961, 13, 3, 267.
 10. TIBORI G. — Studiul farmacognostic al speciilor din fam. *Umbelifere*, utilizate în medicina populară românească, Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1972.
 11. TARPO ELENA, GHEORGHIOU MARCELA, CONTZ O. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 13, 6, 331.
 12. * * * — *Flora R.P.R.*, vol. VI, Ed. Academiei R.P.R., București, 1958.
- Articol intrat în redacție la 20.X.1975.

Indicele de clasificare : 615.32 Peucedanum

SUMMARY

Viorica Hodișan, Mircea Tâmaș — PHARMACOBOTANICAL INVESTIGATIONS ON THE VALUE OF PEUCEDANUM OREOSELINUM (L) MNCH., FROM THE NATIVE FLORA. NOTE I. MORPHOANATOMIC INVESTIGATIONS

Peucedanum oreoselinum of the Umbelliferae family is a common plant in the mountain meadows and is used in folk medicine in Romania. In other countries extracts of *Peucedanum* species have been introduced in therapy.

The morphoanatomic features of the all organs of the plant were studied, identifying and locating the secretory tissues.

РЕЗЮМЕ

Виорика Ходишан, Мирча Тэмаș — ФАРМАКОБОТАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТЕНИЙ СПОНТАННОЙ ФЛОРЫ *PEUCEDANUM OREOSELINUM* (L) MNCH. СООБЩЕНИЕ I. АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Peucedanum oreoselinum семейство *Umbelliferae* представляет собой растение, общее для влажных горных сенажей и применяется местными жителями, а также и у нас в СССР качестве народного лекарственного средства. В некоторых странах действующее начало, извлеченное из вида *Peucedanum* применяется в рамках медикаментозного лечения.

Авторы исследовали анатомо-морфологические особенности всех органов этого растения с идентификацией и установлением локализации секреторных тканей.

RECENZIE

CHIMIE FARMACEUTICĂ

Moscova, Ed. „Meditzina“, 1976

Creșterea continuă a numărului medicamentelor introduse în terapeutică, ca și exigența mereu crescută față de condițiile de calitate pe care trebuie să le îndeplinească preparatele farmaceutice fac necesară înarmarea viitorilor farmaciști — specialiști în problema medicamentului — cu cele mai noi realizări în acest domeniu. Acestor imperative le răspunde lucrarea pe care o recenzăm.

În prezentarea substanțelor medicamentoase, autorul folosește clasificarea chimică. Prima parte a lucrării se ocupă de medicamente de natură anorganică. Cea de a doua parte este consacrată medicamentelor organice și începe cu o prezentare a principalelor realizări în acest domeniu din ultimii ani, a orientărilor generale în sinteza de medicamente.

Deoarece structura chimică a oricărui medicament trebuie confirmată, sînt prezentate principalele metode moderne utilizate în acest sens: spectroscopia în UV și IR, TMN etc.

În clasa compușilor aciclici alifatici sînt prezentate medicamentele din grupa hidrocarburilor, alcoolilor, aldehydelor, acizilor organici. În grupa compușilor carbociclici sînt prezentate medicamentele din clasa fenolului, acizilor aromatici, aminoderivaților aromatici, sulfamidelor, coloranților și de asemenea, medicamentele de natură organică care conțin în molecula lor arseniu sau mercur.

Capitole separate sînt consacrate medicamentelor heterociclice cu nucleu pentagonal, hexagonal, alcaloizilor, vitaminelor, hormonilor și antibioticelor.

După o caracterizare generală a grupei de substanțe, fiecare medicament este prezentat sub forma unei monografii cuprinzînd denumirea în limba rusă, denumirea în limba latină după Farmacopeea internațională și formula brută, formula structurală, greutatea moleculară. Sînt prezentate apoi una sau mai multe scheme de sinteză a medicamentului.

Mecanismul acțiunii farmacologice este corelat cu structura chimică.

Sînt indicate principalele condiții de calitate ale medicamentului și formele galenice sub care acesta se utilizează în practica medicală. Se fac referiri la condițiile de conservare.

Fiecare capitol este urmat de o bogată bibliografie cuprinzînd cele mai recente titluri bibliografice apărute în literatura de specialitate.

Gh. Dănilă

RECENZIE

CHIMIE FARMACEUTICĂ

Moscow, Ed. "Meditsina", 1976

Creșterea continuă a numărului medicamentelor introduse în terapeutică, ca și exigența marelui creșcut la fața de condițiile de calitate pe care trebuie să le îndeplinească preparatele farmaceutice fac necesară înarmarea viitorilor farmacisti — specialiști în problema medicamentului — cu cele mai noi realizări în acest domeniu. Acestor imperative le răspunde lucrarea pe care o recenzăm.

În prezentarea substanțelor medicamentoase, autorii folosesc clasificarea chimică. Prima parte a lucrării se ocupă de medicamente de natură anorganică. Cea de a doua parte este consacrată medicamentelor organice și începe cu o prezentare a principalelor realizări în acest domeniu din ultimii ani, a orientărilor generale în sinteza de medicamente.

Deosebite structură chimică a oricărei medicament trebuie confirmată, sînt prezentate principalele metode moderne utilizate în acest sens: spectroscopia în UV și IR, TMI etc.

În clasa compuşilor aciclici sînt prezentate medicamentele din grupa hidrocarburiilor, alcoolilor, alchidurilor, acizilor organici. În grupa compuşilor ciclici sînt prezentate medicamentele din clasa fenolului, acizilor aromatici, aminoderivaților aromatici, sulfamidurilor, coloranților și de asemenea, medicamentele de natură organică care conțin în molecula lor arsenul sau mercurul.

Pășiile subterane (rizomi, stolonii, rădăcinii) au fost uscate în aer liber, în etuvă la 37°C și măcinate. Pulverea (2 000 g) a fost supusă extracției prin agitare la temperatura camerei, timp de 5 ore. Dizolvantul de extracție a fost eterul de petrol cu 10% benzen. Raportul plantă/dizolvant a fost 100 g/1 000 ml. Extractul a fost concentrat, prin distilare solventului în vid, la temperatura de 35 — 45°C până la extracte moale.

Izolarea unor substanțe de natură sesquiterpenică din partea subterană a speciei *P. Kablikianus* Tausch

Aurelia Cristea, O. Contz, N. Palibroda

Facultatea de farmacie, București, Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București, Institutul de izotopi stabili, Cluj-Napoca

REZUMAT Petasina, principiu activ spasmolitic (12), a fost pus în evidență și izolat din partea subterană a speciei *P. hybridus* (L.) și *P. officinalis* Moench (2).

Autorii au izolat izopetasina din partea subterană a speciei *P. kablikianus* Tausch. Au izolat, de asemenea, kablicina și alți trei compuși neidentificați încă.

Compuși	R _f	Fluorescență în u.v.	concentrat u.v.	Plante medicinale vizibile	Blențuri

În cadrul genului *Petasites* sînt cunoscute 20 de specii răspândite în emisfera nordică (4). Șase dintre acestea au fost studiate din punct de vedere chimic și anume: *P. hybridus* (L.) (1, 2, 5), *P. albus* (L.) (6), *P. kablikianus* Tausch (9), *P. paradoxus* (Retz.) (9), *P. spurius* (Retz.) (7), *P. japonicus* Miq. subsp. *giganteus* (8). Între 1955 și 1975, din speciile menționate, au fost izolate 49 de sesquiterpene cu nucleu eremofilanic.

Dintre acestea, petazina și S-petazina au fost testate farmacologic și s-a constatat că sînt principii active cu remarcabile proprietăți spasmolitice (12). Aceste două sesquiterpene au fost puse în evidență și izolate din specia *P. hybridus* (L.) și anume din partea subterană (1, 2). Petasina a fost pusă în evidență ulterior în mugurii floralii ai speciei *P. kablikianus* Tausch (10).

În cercetările de cromatografie efectuate de noi asupra speciilor de *Petasites* din România (3) am pus în evidență petasina și în partea subterană a speciei *P. kablikianus* Tausch, specie larg răspândită în țara noastră.

În vederea confirmării observațiilor noastre cromatografice, am izolat compusul respectiv și l-am identificat. Am izolat de asemenea și alți compuși sesquiterpenici, evidențiați cromatografic din extractul de *P. kablikianus* Tausch.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am utilizat material vegetal recoltat în lunile iunie — septembrie. Identificarea s-a făcut pe baza criteriilor morfosistemice și chemotaxonomice (3). Am luat în lucru numai exemplarele pure de *P. kablikianus* Tausch.

1. OBTINEREA EXTRACTULUI

Părțile subterane (rizomi, stoloni, rădăcini) au fost uscate în aer liber, în etuvă la 37°C și măcinate. Pulverea (2 000 g) a fost supusă extracției prin agitare la temperatura camerei, timp de 5 ore. Dizolvantul de extracție a fost eterul de petrol cu 10% benzen. Raportul plantă/dizolvant a fost 100 g/1 000 ml. Extractul a fost concentrat, prin distilarea solven- tului în vid, la temperatura de 35 — 45°C până la extract moale.

2. IZOLAREA

Izolarea a fost făcută din extractul moale, prin cromatografie în strat subțire preparativă. Faza staționară a fost silicagelul G, iar ca develo- pant a fost utilizat cloroformul. Extractul (38,80 g) a fost dizolvat în cloroform (150 mg/1 ml). Developarea s-a efectuat ascendent, la aproxi- mativ 22°C, timp de 75 de minute. Eluția de pe silicagel s-a făcut în pîlnie Buchner, la vid slab. Dizolvanții folosiți pentru eluare, precum și caracteris- ticile cromatografice ale compușilor izolați sint prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Compusul	Rf	Fluorescență în u.v.	Culoarea cu H ₂ SO ₄		Eluenții
			concentrat u.v.	vizibil	
K ₁	0,10	—	—	roz	cloroform eter etilic (6 : 4)
K ₂	0,15	—	—	verde	cloroform eter-etilic (8 : 2)
K ₃	0,45	verde-bleu	galben- lămlie	—	cloroform
K ₄ ; K' ₄	0,70	violet	violet	roz-ciclamen	cloroform-benzen (1 : 1)
K ₅	0,74 0,85	—	—	galben-portocaliu	benzen

Am obținut 5 compuși în stare semisolidă. Compusul K₃ a cristalizat în timp, la frigider.

Compușii izolați au fost păstrați la frigider, la flacoane cu atmosferă de azot.

3. DETERMINAREA SPECTRELOR

Determinarea spectrelor în u.v. s-a efectuat în soluții alcoolice de soncontrații 2 mg% și 10 mg%, în cuve de 1 cm, utilizind ca lichid de compensație alcoolul etilic. Spectrele s-au obținut direct cu ajutorul unui pectrofotometru Unicam S.P.800 B cu înregistrare automată.

Determinarea spectrelor de absorbție în i.r. s-a efectuat pe soluții cloroformice 2%, în cuve cu ferestre de NaCl, utilizind ca lichid de com- pensație cloroformul. Determinările s-au efectuat cu ajutorul unui spectro- fotometru cu înregistrare automată Zeiss Jena model U.R.10.

Spectrele de rezonanță ale compușilor K₂, K₃ și K₅ au fost determi- nate pe soluții în CDCl₃, utilizind ca standard intern trimetilsilanul și un aparat Varian A 60.

Spectrele de masă ale compușilor K_1 , K_2 , K_3 , K_5 s-au obținut cu ajutorul unui spectrometru MAT 311 (Varian). Probele au fost introduse în stare solidă în sursa de ioni, cu ajutorul sistemului de introducere directă și evaporate în vid prin încălzire progresivă, pentru a pune în evidență o eventuală prezență a mai multor componente în probă (distilare fracționată a unor componente cu volatilități diferite). Spectrele au fost înregistrate la temperaturi cuprinse între 40 și 140°C; ionii s-au produs prin bombardarea moleculelor probei cu electroni de 70 electron-volți energie.

S-a constatat că volatilitatea probelor crește în ordinea $K_1 - K_2$, $K_3 - K_5$.

La reluări, probele au fost introduse și sub formă de soluție benzenică, evaporată în vid.

INTERPRETAREA DATELOR SPECTRALE

K_1 are maximum de absorbție în u.v. la 218 nm. În i.r. prezintă benzi de absorbție la 1 768, 1 714 și 1 662 cm^{-1} , foarte apropiate de frecvențele date în literatură pentru γ -lactonele α -, β -nesaturate (1 762 cm^{-1}) și pentru esterii acizilor α -, β -nesaturați (1 712 și 1 650 cm^{-1}). Deplasarea spre frecvențe mai mari la K_1 se explică prin faptul că spectrele au fost efectuate în cloroform și nu în pastilă de bromură de potasiu. Spectrul de masă indică prezența a două molecule în proba K_1 : $M_1 = 348$ și $M_1 = 346$.

Molecula cu masa 348 pare să corespundă bekenolidului C sescviterpenă de tip bakkan izolată din *P. japonicus* (8).

K_2 a prezentat caracteristicile cromatografice și spectrale ale kablicinei, sescviterpenă furanoeremofilanică, izolată din *P. kablikianus* Tausch (9).

În scurt timp, spotul cromatografic s-a dedublat, iar spectrele s-au modificat după cum urmează: maximum de absorbție în u.v. s-a deplasat de la 223 nm la 218 nm; benzile caracteristice esterilor acizilor α -, β -nesaturați sînt deplasate spre frecvențe mai mari, adică la 1 712 și 1 660 cm^{-1} ; apare o bandă nouă la 1 767 cm^{-1} , caracteristică γ -lactonelor α -, β -nesaturate. Aceste modificări cromatografice și spectrale s-au datorat oxidării parțiale a furanoeremofilanului la eremofilenolid ce conține în locul ciclului furanic, o γ -lactonă α -, β -nesaturată. Oxidarea a fost confirmată și de spectrul RMN. Astfel la $\delta = 7,4$ p.p.m. nu mai apare picul caracteristic α -protonilor din inelul furanic, deoarece singurul α -proton existent în kablicină a fost înlocuit cu atomul de oxigen în ciclul lactonic.

În rest, spectrul RMN a confirmat existența atât a radicalilor, cît și a scheletului eremofilanic de kablicină. Astfel: picul lărgit de la $\delta = 6,2$ p.p.m. este caracteristic protonilor olefinici de tipul celui existent în acidul β -, β -dimetilacrilic, prezent în molecula kablicinei; picurile de la $\delta = 0,9$ pînă la $\delta = 1,1$ p.p.m. corespund protonilor din cele două grupe $-\text{CH}_3$ de la C_4 și C_5 ; protonul olefinic din acidul angelic este reprezentat prin picul lărgit de la $\delta = 5,5$ p.p.m.; protonii grupărilor aparținînd acizilor α -, β -nesaturați sînt reprezentați prin picurile din intervalul de la $\delta = 1,75$ și $\delta = 2,3$ p.p.m.

Spectrul de masă indică: $M_2 = 430$ (kablicina) și $M_2 = 446$ (kablicină oxidată).

K_3 . Spectrul în i.r. al compusului K_3 prezintă două benzi intense la 1 760 și 1 620 cm^{-1} , caracteristice grupării carbonil a cetonei α -, β -nesa-

turate din nucleul eremofilanic și esterilor acidului angelic existent în molecula izopetasinei (sescviterpenă eremofilanică izolată din *P. hybridus* L. (2). În spectrul R.M.N. apare picul de la $\delta = 1$ p.p.m. corespunzător protonilor din cele două grupe metil angulare. De asemenea, mai apar picurile de la $\delta = 1,4$ până la $\delta = 1,5$ p.p.m., caracteristice grupărilor $-\text{CH}_2-$ din scheletul eremofilanic. Protonul olefinic din acidul angelic este reprezentat prin picul lărgit de la $\delta = 5$ p.p.m.

Din spectrul în i.r. se constată însă că substanța K_3 este impurificată cu o sescviterpenă lactonică (banda de absorbție de la 1780 cm^{-1}). De asemenea pentru prezența unei impurități pledează și maximum de absorbție în u.v. la 217 nm .

Spectrul de masă a indicat $M_3 = 316$ (izopetazina) și o impuritate la $M_3 = 426$.

Pentru izopetazina: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ măsurat $316, 2058 \pm 0,0030$ calculat $316,2038$.

K_4 este în mod evident un amestec de două sescviterpene eremofilanice, deoarece spectrele de absorbție în i.r. prezintă numai benzi largi, rezultate din suprapunerea benzilor caracteristice acestor sescviterpene.

K_5 prezintă în i.r. un spectru de absorbție apropiat de al sescviterpenelor furanoeremofilanice. De asemenea și maximum de absorbție în u.v. la 205 m este caracteristic acestui tip de substanțe.

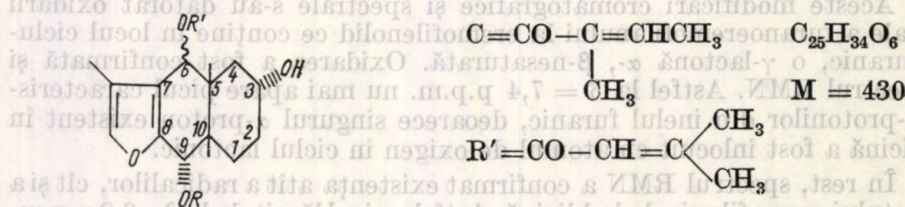
Structura furanică este confirmată și de spectrul R.M.N. care prezintă un dublet la $\delta = 7,64$ și $\delta = 7,70$ p.p.m. caracteristic protonilor α din furan.

Spectrul de masă a pus în evidență 2 molecule în amestec: $M_5 = 390$ și $M_5 = 424$.

CONCLUZII

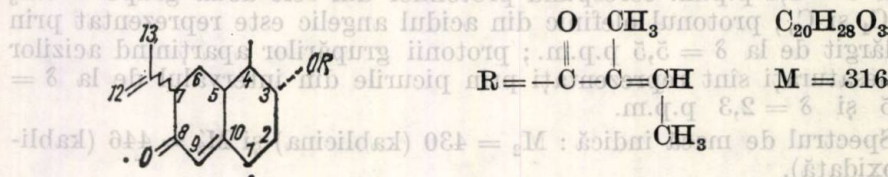
Prin cromatografie în strat subțire preparativă am izolat din partea subterană a speciei *P. kablikianus* Tausch recoltată în țara noastră și am identificat:

— kablicina (K_2) — sescviterpenă de tip furanoeremofilanic.



(L. Novotny, 1968)

— izopetazina (K_3) — sescviterpenă de tip eremofilanic.



(A. Aebi, 1959)

Am mai izolat următoarele sescviterpene de tip eremofilanic, cărora nu le-am putut stabili identitatea :

— K_1 și K'_1 — sescviterpene eremofilanice cu o grupare γ -lactonică α , β -nesaturată;

— K_4 și K'_4 — sescviterpene eremofilanice;

— K_5 și K'_5 — sescviterpene de tip furanoeremofilanic.

Considerăm important să subliniem faptul că petazina, căreia i s-au descoperit proprietăți antispastice intense (12), este conținută nu numai de specia *P. hybridus* (1, 2), ci și de *P. kablikianus* Tausch, specie de asemenea larg răspândită în România.

BIBLIOGRAFIE

1. AEBI A., BÜCHI J., WAALER T., EICHENBERGER E., SCHMUTZ J. — *Pharm. Acta Helv.*, 1955, 30, 277.
2. AEBI A., WAALER T. — *Über die Inhaltsstoffe von P. hybridus (L.)* Ed. Fl. Wepf & Co., Basel, 1958.
3. CICOTTI AURELIA — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1974.
4. ENGLER A. — *Syllabus der Pflanzen familien*, Berlin, 1964, II, 493.
5. NOVOTNY L., JIZBA L., HEROUT V., SORM F. — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1962, 27, 1 393.
6. NOVOTNY L., HEROUT V., SORM F. — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1962, 27, 1 400.
7. NOVOTNY L., HEROUT V. — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1962, 27, 2 462.
8. NOVOTNY L., HEROUT V. — *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1965, 30, 3 579.
9. NOVOTNY L., TOMAN J., HEROUT V. — *Phytochemistry*, 1968, 7, 1 349.
10. NOVOTNY L., KOTVA K., TOMAN J., HEROUT V. — *Phytochemistry*, 1972, 11, 2 795.
11. SILVERSTEIN R.M., BASSLER G. C. — *Spectrometric identification of organic compound* ed. a II-a, New York, Londra, Sydney, 1968.
12. STOLL A., MORF R., RHEINER A., RENZ J. — *Experientia*, 1956, 12, 360.
13. WILLIAMS D. H., FLEMING I. — *Metodi Spettroscopici in chimica organica* Aldo Mastello, Milano, 1970.

Articol intrat în redacție la 21.VII.1975

Indicele de clasificare : 615.32 P. Kablikianus

SUMMARY

Aurelia Cristea, O. Contz, N. Palibroda — ISOLATION OF SOME SUBSTANCES OF SESQUITERPENIC NATURE FROM THE UNDERGROUND PART OF THE *P. KABLIKIANUS* TAUSCH SPECIES

Petasin, an active spasmolytic principle, was detected and isolated from the underground parts of the *P. hybridus* (L) and *P. officinalis* Moench species.

The authors isolated isopetasin from the underground parts of *P. kablikianus* Tausch, as well as kablicin and three other compounds not yet identified.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Крестя, Т. Конц, Н. Палиброда — ВЫДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СЕСКВИТЕРПЕНОВОЙ ПРИРОДЫ ПРЕПАРАТОВ ИЗ НОДПОЧЕВЕННОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ ВИДА *P. KABLIKIANUS* TAUSCH

Петазин спазмолитическое действующее начала (12) было выявлено и выделено из подпочвенной части растения вида *P. hybridus* (L) и *P. officinalis* Moench (L). Из подпочвенной части вида *P. kablikianus* Tausch выделили изопетасин. Они выделили также каблицин и другие 3 еще неидентифицированные производные.

RECENZIE

ÎNDREPTAR DE ANTIBIOTICE (ANTIBIOTIKA-RATGEBER)

Rolf Patsch

VEB Gustav Fischer — Verlag, Jena, 1975

Numărul mare de antibiotice existent azi în terapie, numeroasele sinonime cu care acestea sînt comercializate, cunoașterea problemelor legate de rezistența la antibiotice ca și a fenomenelor secundare ce pot apărea în urma administrării lor impun o informare rapidă a medicului clinician sau de laborator. Acestor necesități încearcă să răspundă lucrarea pe care o recenzăm.

Antibioticele prezentate în lucrare sînt împărțite în două mari grupe: a) antibioticele „clasice” și derivații acestora și 2) celelalte antibiotice utilizate în terapie.

Din prima grupă sînt descrise penicilinele de biositeză (Penicilina G, Penicilina V), penicilinele de semisinteză (Feneticilin, Propicilin, Methicilin, Oxacilin, Cloxacilin, Dicloxacilin, Ampicilin, Carbenicilin), penicilinele cu acțiune prelungită, Streptomicina, Cloramfenicolul, Tetraciclina și derivații acesteia (Oxitetraciclina, Clortetraciclina, N-pirolidino-metiltetraciclina, Dimetilclortetraciclina, Doxicilina).

Din cea de a doua grupă sînt prezentate Bacitracina derivați ai acidului 7-aminocefalosporanic (Cefalotin, Cefaloridin, Cefaloglicin, Cefalexin), Cicloserina, Eritromicina și derivați (Carbomicin, Oleandomicin, Spiromicin), Acidul fusidic, Gentamicina, Lincomicina, Clindamicina, Neomicina și derivați (Kanamycin, Paromomicin), Novobiocina, Polimixina (Polimixin B, Colistin), Rifamicina (Rifamicin SV, Rifampicin), Ristocetin, Tirotricin, Vencomicin, Xantocilin.

Fiecare antibiotic este prezentat sub forma unei monografii care cuprinde: date referitoare la sinteza sau separarea antibioticului, unele caracteristici generale (stare de agregare, punct de topire, forma sub care se prezintă — bază sau sare), sinonime, formula brută, formula structurală, greutatea moleculară, solubilitate și stabilitate, spectrul acțiunii antimicrobiene, tipul de acțiune, dacă produce rezistență, posibilitățile de asociere cu alte antibiotice sau chimioterapice. Concentrațiile sanguine realizate în funcție de calea de administrare sînt prezentate sub formă de tabele. Se fac referiri la efectele secundare care pot apărea în urma administrării antibioticului. Sînt indicați germenii față de care antibioticul este activ, forma de prezentare a preparatului (soluții injectabile, colire, comprimate, capsule, drageuri, unguente, supozitoare), căile de administrare și dozajul în funcție de vîrsta pacientului. Toxicitatea pentru animalele de laborator este prezentată prin DL₅₀.

Dr. Gh. Dănilă

Contribuții la studiul conținutului alcaloidic al speciei *Sophora prodani* Anders

Nadejda Pislărașu, Elena Drăguț

Laboratorul de farmacognozie, I.M.F. București

REZUMAT

Acțiunea antitumorală a unor alcaloizi chinolizidinici, izolați din *Sophora prostrata*, leguminoasă apropiată filogenetic de specia *Sophora prodani* Anders, a determinat continuarea și aprofundarea studiilor în această direcție.

Printr-un procedeu unitar s-au izolat din specia *Sophora prodani* Anders, 4 constituenți alcaloidici: sparteina-lichid galben-portocaliu, $R_f=0,55$, $C_{15}H_{26}N_2$; sophoridina cristalizată sub formă de prisme aciculare, de culoare alb-gălbuie, $R_f=0,65$; $p.t.=108-109^\circ C$, $C_{15}H_{26}ON_2$, derivat picrolonic $p.t.=226^\circ C$ (mikroheitzisch): sophocarpina sub forma unei substanțe amorfe de culoare albă, $R_f 0,61$, $p. t. = 53-54^\circ C$, $C_{12}H_{23}ON_2$, derivat picric $157^\circ C$ (mikroheitzisch) și un compus alcaloidic impus, neidentificat, de culoare albă-cenușie, $R_f=0,70$.

Plante
Alcaloizi
Analiză chimică

Lucrările efectuate în scopul elucidării compoziției chimice a speciei *Sophora prodani* Anders, specie endemică pentru țara noastră, au precizat că pe lângă derivați ai benzo α și γ pironei, compuși steroidici, antrachinonici etc. (1—4), planta se caracterizează în funcție de organ printr-un conținut de 0,50—2,47 g% alcaloizi chinolizidinici exprimați în citisină.

Desigur, aceste rezultate, corelate cu studiile privind acțiunea anti-tumorală a matrinei și oximatrinei (6, 7), constituenți lupinanici izolați din *Sophora prostrata*, leguminoasă foarte apropiată din punct de vedere filogenetic de specia noastră, au determinat continuarea cercetărilor în această direcție.

Printr-o tehnică prevăzută în literatura de specialitate (8, 9) și modificată de noi, am urmărit izolarea și caracterizarea fizico-chimică a unor constituenți lupinanici neidentificați până în prezent în specia luată în studiu.

Tehnica de lucru

100 g rădăcină pulverizată (IV) și degresată cu eter de petrol într-un aparat de tip Soxhlet s-a alcalinizat cu KOH 30% până la $pH=10-11$ și s-a epuizat după uscare în același aparat cu cloroform.

Technica de lucru

În acestă direcție.
 dere filogenetic de specia noastră, au determinat continuarea cercetărilor
 din sfera supraviețuirii, leguminoasă foarte apropiată din punct de ve-
 tumorală a mătinei și oximatiniei (6, 7), conținutul lupinului izolată
 Design, aceste rezultate, corelate cu studiile privind acțiunea anti-
 material

100 g material vegetal
↓
material vegetal + KOH 3%
↓
material vegetal epulzat

100 g material vegetal + eter de p

reacție pentru alcooli

material vegetal degresat și uscat

 $+ \text{KOH } 30\% \text{ (pH} = 10 - 11\text{)}$

material

material vegetal epuizat

soluție extractivă cloroformică

 $\xrightarrow{\text{CHCl}_3}$

residuu

pentru alcaioizi +

→ **viduus**

solution extr

soluție extractivă clorofornică
fluorescență albastră reacție pentru
aldeizi reacție pentru cumarine +

soluție alcalină + eter etilic → a) sol. extractivă de eter de petrol →

sol. alcalină + benzen ↓ b) sol. extractivă de eter etilic

sol. alcalină + CHCl_3 c) sol. extractivă benzenică

d) sol. extractivă cloroformică

Din soluția extractivă cloroformică s-a îndepărtat cloroformul prin distilare sub presiune redusă, iar reziduul obținut, prezentând reacție pozitivă pentru alcaloizi (r. Bertrand, r. Mayer) s-a reluat cu soluție de H_2SO_4 70%, conform schemei I.

Soluția acidă astfel obținută s-a epuizat mai întâi într-o pilnie de separare cu porțiuni mici de cloroform, pînă cînd reacția pentru cumarine a fost negativă, s-a alcalinizat în continuare cu K_2CO_3 pînă la $pH = 10-11$ și s-a extras succesiv cu : eter de petrol, eter etilic, benzen și cloroform, conform schemei I, conducîndu-ne la fracțiunile : a, b, c, d.

Reziduurile obținute din fracțiunile respective, după îndepărtarea solventilor organici prin distilare sub presiune redusă, s-au reluat cu cloroform, iar soluțiile cloroformice respective s-au supus analizei cromatografice (10, 11).

Examineate la UV, cromatogramele au prezentat, după cum se remarcă din tabelul I, un singur spot de fluorescență albastră, cu $R_f = 0,21-0,22$ identic cu al etalonului de cistisină, în fracțiunea d (cloroformică).

Tabelul I

Fracțiuni și etaloane	UV			Dragendorff-Munier		
	nr. spoturilor	fluorescență	R_f	nr. spoturilor	culoare	R_f
a (eter de petrol)				3	portocalie " "	0,55 0,70 0,80
b (eter etilic)				3	portocalie " "	0,32 0,61 0,80
c (benzen)				2	portocalie "	0,32 0,65
d (cloroform)	1	albastră	0,21	4	portocalie " " "	0,21 0,32 0,61 0,80
cistisină	1	albastră	0,21	1	portocalie	0,21
sparteina				1	portocalie	0,55

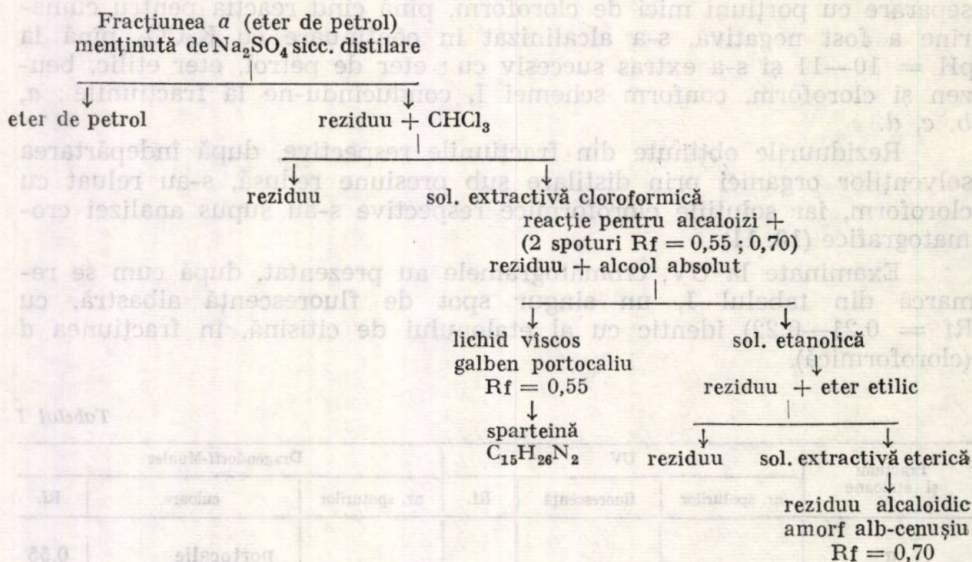
După revelarea cromatogramelor cu reactivul Dragendorff-Munier s-au evidențiat 3 spoturi alcaloidice de culoare portocalie, cu R_f -urile = 0,55 ; 0,70 ; 0,80 în fracțiunea a, 3 spoturi cu R_f -urile : 0,32 ; 0,61 ; 0,80 în fracțiunea b, 2 spoturi cu R_f -urile : 0,32 ; 0,65 în fracțiunea c și 4 spoturi cu R_f -urile : 0,22 ; 0,32 ; 0,61 și 0,80 în fracțiunea d, dintre alcaloizi izolați și caracterizați, sparteina fiind prezentă în fracțiunea d (2,5).

I. STUDIUL FRAȚIUNII A (ETER DE PETROL)

Soluția extractivă de eter de petrol, caracterizată prin prezența a 3 alcaloizi (vezi tabelul I), s-a menținut 24 de ore pe Na_2SO_4 sicc., interval după care s-a filtrat și s-a îndepărtat eterul de petrol prin dis-

tilare sub presiune redusă, iar reziduul obținut s-a prelucrat, conform schemei II, cu cloroform, conducându-ne la un lichid viscos galben-portocaliu, cu reacție alcalină, insolubil în apă, solubil în cloroform, alcool

Schema II

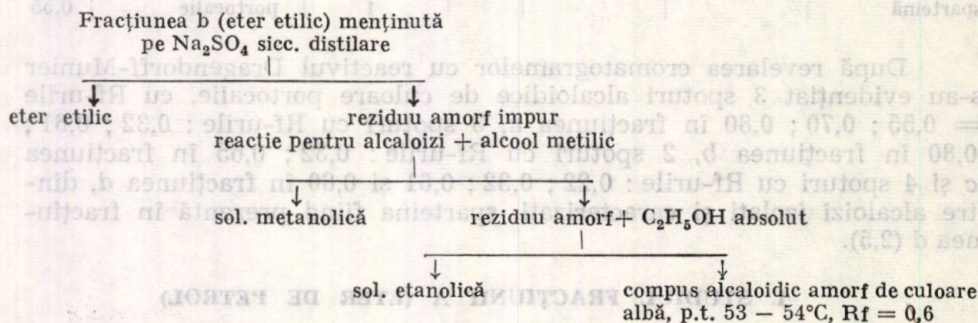


și eter etilic cu $R_f = 0,55$ identic cu al etalonului de sparteină și un reziduu alcaloidic amorf, de culoare albă-cenușie, $R_f = 0,70$, solubil în cloroform.

II. STUDIUL FRAȚIUNII B (ETER ETILIC)

Din fracțiunea b (eter etilic), obținută conform schemei I și menținută 24 de ore pe SO_4Na_2 sicc., s-a îndepărtat eterul etilic prin distilare sub presiune redusă, iar reziduul amorf impur obținut s-a purificat succesiv, conform schemei III, cu metanol și alcool etilic absolut,

Schema III



conducându-ne la un compus alcaloidic amorf, de culoare albă, solubil în cloroform cu $R_f = 0,61$, p.t. = 53—54°C (Mickroheitztsch).

III. STUDIUL FRAȚIUNII C (BENZEN)

Izolarea și caracterizarea fizico-chimică a sophoridinei.

Din fracțiunea c (benzenică), menținută în prealabil pe Na_2SO_4 sicc., s-a îndepărtat benzenul prin distilare sub presiune redusă, iar reziduul cristalin impur s-a purificat, prin repetate recrystalizări din cloroform și alcool etilic, conducându-ne la un compus alcaloidic de culoare alb-gălbui, cristalizat sub formă de prisme aciculare (fig. 1), cu $R_f = 0,65$, p.t. = $108-109^\circ\text{C}$, al cărui picroloniat a prezentat p.t. = 226°C . (Mikro-heitztisch).

Punctul de topire apropiat de al sofordiniei $109-110^\circ\text{C}$, cât și al derivatului picrolonic 226°C (Mikro-heitztisch), preparat după o tehnică menționată în cazul unor alți constituenți lupinatici izolați din specia *Sophora prodani* Anders (12), ne determină să considerăm drept sofordină $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ON}$, constituentul alcaloidic izolat.



Fig. 1

IV. STUDIUL FRAȚIUNII D (CLOROFORM)

Izolarea și caracterizarea fizicochimică a sophocarpinei.

Soluția extractivă cloroformică obținută în ultima fază de extracție, caracterizată în urma analizei cromatografice prin prezența a 4 constituenți alcaloidici (vezi tabelul I), după menținerea pe Na_2SO_4 sicc., s-a supus distilării sub presiune redusă, conducându-ne la un reziduu, care s-a purificat din metanol, etanol și cloroform, conform schemei III, când s-a obținut un compus alcaloidic amorf de culoare albă, cu $R_f = 0,61$, p.t. = $53-54^\circ\text{C}$, caracteristici comune cu ale compusului alcaloidic izolat din fracțiunea b (eter etilic).

Pentru caracterizarea și identificarea constituentului alcaloidic izolat din cele 2 fracțiuni b și d am preparat picratul respectiv din 0,05 g compus alcaloidic pe care l-am refluxat cu o soluție hidroalcoolică saturată de acid picric. După îndepărtarea excesului de acid picric, picratul respectiv s-a recrystalizat dintr-o soluție hidroacetonică sub forma unor cristale prismatice de culoare galbenă, cu p.t. = 175°C , identic cu al picratului de sofocarpină (12).

Comportamentul și constantele fizicochimice ne orientează către sofocarpină $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, alcaloid izolat și din alte specii de *Sophora*, apropiate din punct de vedere filogenetic de specia *Sophora prodani* Anders.

Printr-un procedeu unitar s-au izolat din specia *Sophora prodani* Anders, patru constituenți alcaloidici: sparteina $C_{15}H_{26}N_2$, sub forma unui lichid galben-portocaliu, $R_f = 0,55$, soforina $C_{15}H_{26}ON_2$ cristalizată sub formă de prisme aciculare de culoare alb-gălbuie, cu $R_f = 0,65$, p.t. = 108—109°C, derivat picrolonic cu p.t. = 226°C (Mikroheitztsch.), sofocarpina $C_{15}H_{22}ON_2$, substanță amorfă de culoare albă, cu $R_f = 0,61$, p.t. = 53—54°C, derivat picric = 157°C (Mikroheitztsch.) și un compus alcaloidic impur de culoare albă-cenușie cu $R_f = 0,70$.

BIBLIOGRAFIE

1. PÎSLĂRAȘU NADEJDA — *Farmacia (Buc.)*, 1968, 18, 12, 725.
2. PÎSLĂRAȘU NADEJDA — *Farmacia (Buc.)*, 1969, 27, 12, 733.
3. PÎSLĂRAȘU NADEJDA, ABABII R. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 21, 10, 625.
4. PÎSLĂRAȘU NADEJDA, FEODOROV-RÎNCIOG E. — *Farmacia (Buc.)*, 1976, sub tipar.
5. PÎSLĂRAȘU NADEJDA, PALADE M., BĂDĂUȚĂ-TOCAN A. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, 20, 1, 41—47.
6. KOJIMA, RYOHEI, FUKUSHIMA și colab. — *C. A.*, 1971, 74, 51 578 e.
7. FUKSHIMA, SEIGO și colab. — *C. A.*, 1972, 76, 158 326 g.
8. ASLANOV KH., SADICOV A. S., ZAINUTIDNOV U. N. — *C. A.*, 1967, 67, 71 108 k.
9. KUSCHMURADOV J. K., GROSS D., SCHÜTTE H. — *Phytochemistry*, 1972, 11, 12, 3 441—3 445.
10. HAIS I., MACEK K. — *Cromatografia pe hîrtie*, Ed. tehnică, București, 1960, 568.
11. SIGENOBU, OKUDA și colab. — *C. A.*, 1965, 63, 7 059 e.
12. BOIT H. — *Ergrebnisse der Alkaloid-Chemie*, Acad. Verlag, Berlin, 1961, p. 177.

Articol intrat în redacție la 7.II.1977.

Indicele de clasificare: 615.32 Sophora : 547.94.

SUMMARY

Nadejda Pîslărașu, Elena Drăguț — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ALKALOID CONTENT OF THE SOPHORA PRODANI ANDERS SPECIES

The antitumoural action of some quinolysidin alkaloids isolated from *Sophora supstrata*, a leguminous plant closely related phylogenetically to the *Sophora prodani* Anders species, determined the authors to extend their studies in this direction.

Using a unitary procedure, they isolated four alkaloid constituents from *Sophora prodani* Anders: yellow-orange fluid sparteine, $R_f=0.55$, $C_{15}H_{26}N_2$; whitish yellow sophoridine, crystallized in needle-like prisms, $R_f=0.65$, t.p.=108—109°C, $C_{15}H_{26}ON_2$, a picrolonic derivative, t.p.=226°C. (Mikroheitztsch); sophocarpine, an amorphous white substance, $R_f=0.61$, t.p.=53—54°C, $C_{15}H_{22}ON_2$, a picric derivative 157°C (Mikroheitztsch), and a whitish-grey, unidentified alkaloid, $R_f=0.70$.

COMEMORARE

Prof. dr. doc. Gheorghe Ciogolea

La 24 iunie 1977 s-a stins din viață, după o grea suferință, profesorul dr. docent Gheorghe Ciogolea.

S-a născut în orașul Dorohoi în 1898 și după absolvirea liceului, în anul 1917, s-a înscris la Facultatea de medicină și farmacie din Iași, pe care a terminat-o în 1922. Încă din timpul studenției s-a distins prin pregătirea sa profesională și posibilitățile reale de dezvoltare, ceea ce a determinat ca la absolvire să fie numit în învățământul superior, ca asistent la catedra de chimie farmaceutică. Doi ani mai târziu este însărcinat cu predarea cursului de chimie biologică la studenții farmaciști. În 1925 este transferat la Facultatea de farmacie din



București, unde își susține teza de doctorat cu „distingție“ în 1928, ocupînd funcția de conferențiar la catedra de controlul medicamentelor, apoi la Medicamente vegetale, Chimie farmaceutică anorganică și Chimie analitică, unde a fost avansat profesor, șef de catedră.

Între 1929—1931 face specializări la Universitatea Sorbona din Paris, în chimia aplicată și chimie biologică, lucrînd în același timp și în laboratoarele conduse de celebrul profesor P. Lebeau, de la Facultatea de farmacie din Paris.

Reforma învățămîntului din 1951 îl aduce ca titular al catedrei de Chimie analitică, reorganizînd această disciplină de o deosebită importanță în pregătirea farmacistului, în acord cu noile transformări ale sectorului farmaceutic din țara noastră.

Între 1951 și 1953 funcționează ca director tehnic în Ministerul Sănătății, Direcția farmaceutică, iar în perioada 1961—1967 conduce activitatea Facultății de farmacie în calitate de decan, după care a fost pensionat, fiind numit profesor consultant.

A fost președinte al Secției de farmacie din cadrul U.S.S.M., organizând congrese și simpozioane ale farmaciștilor din R. S. România.

Pentru meritele sale a fost distins cu decorații ale țării, premii ale Ministerului Învățământului, iar în 1964 a fost ales membru corespondent al Academiei de Farmacie din Franța. A fost membru al unor societăți științifice de peste hotare.

Profesorul Gheorghe Ciogolea a fost un îndrăgostit al profesiei de farmacist, un luptător aprig pentru ridicarea ei. El a participat la catedră, ca și în diferitele activități, la evidențierea profesiei, atât în hotarele țării, cât și în afară.

Înzestrat cu un talent pedagogic puțin egalat, cursurile sale universitare se caracterizau printr-un înalt conținut științific, prin claritate și sistematizare, fiind foarte mult apreciate de studenți. A desfășurat o susținută activitate de organizare a laboratoarelor, a redactat manuale și cursuri pentru studenți și specialiști din laboratoarele de control al medicamentelor. Activitatea sa prodigioasă la catedră, în cercetarea științifică, a fost concretizată în peste 100 de lucrări științifice originale. Domeniile de cercetare abordate, variate, au privit mai ales metodele moderne de analiză aplicate la medicamente: dozări acidobazice în medii anhidre, metode complexonometrice, metode instrumentale (spectrofotometrice, polarografice etc.), precum și diverse alte probleme legate de calitatea medicamentelor. A condus numeroase teze de doctorat.

Prin spiritul său democratic a fost alături de colaboratorii săi, pe care i-a încurajat în dezvoltarea aptitudinilor personale. A iubit oamenii și a fost iubit, i-a ajutat în momentele grele și a creat întotdeauna climatul unei munci susținute, de un înalt nivel științific. Înzestrat cu o inteligență deosebită, dublată de o cultură aleasă, a reușit să creeze un climat intelectual în care și-au găsit locul numai pasiunile care înalță omul.

Profesorul dr. docent Gh. Ciogolea a fost membru al Partidului Comunist Român, participând la numeroase acțiuni inițiate în țara noastră în domeniul învățământului și al farmaciei.

Prin dispariția profesorului Gheorghe Ciogolea, profesia farmaciștilor din țara noastră și învățământul farmaceutic a pierdut un om, o remarcabilă personalitate. El va rămâne un exemplu pentru generațiile prezente și viitoare de farmaciști.

Prof. dr. doc. Gh. Morait



Profesorul dr. docent Gh. Ciogolea a fost membru al Partidului Comunist Român, participând la numeroase acțiuni inițiate în țara noastră în domeniul învățământului și al farmaciei.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Стр.

Общие рефераты

М. Котрэу — <i>Экотоксикология и химическая эра</i>	65
---	----

Оригинальные работы Экспериментальные исследования

И. Греку, Куанг Туиен — <i>Аминоновые комплексы Те (IV) при анализе и контроле лекарственных препаратов (IV). Гексахлоротелуриды (IV) при анализе и контроле некоторых органических лекарственных оснований</i>	73
Лучия Мургу, Д. Добреску, С. Андронеску, Санда Якобаш — <i>Исследования биологических резервов рутозида у человека и его содержание в некоторых аптечных препаратах</i>	81
Шт. Тэмэшдан, Теодора Станчу, Дениса Михале — <i>Хроматографические исследования некоторых смесей из стероидных гормонов. Сообщение I</i>	87
Г. Рачь, Г. Тибори, К. Чеде — <i>Состав летучего масла в <i>Dracosephalum moldavica</i> L.</i>	93
Дойна Албулеску, Адриана Кырлиг, Ленуца Тудор — <i>К вопросу химического исследования надпочечной части растения <i>Salvia Splendens</i> Ker-Gawl.</i>	97
Параскива Бырээ, Ирина Предеску, Аурора Жоицэ, Мария Орля, Корнелия Стойка — <i>К вопросу физико-химического исследования некоторых психотропных препаратов класса 1,4-бензодиазепина. Сообщение III. Влияние некоторых местных факторов на стабильность хлордиазепоксида</i>	103
Виорика Ходишан, М. Тамаш — <i>Фармакоботаническая исследования в целях использования растения <i>Peucedanum oreoselinum</i> спонтанной флоры. Сообщение I. Анатомо-морфологические исследования</i>	109
Аурелия Кристя, О. Контз, Н. Палиброда — <i>Выделение некоторых веществ сесквитерпентиновой природы из подпочечной части растения вида <i>P. Kablikianus</i> Tausch.</i>	115
Надежда Пыслэрашу, Елена Дрэгуц — <i>К вопросу алколоидного состава растения вида <i>Sophora prodani</i> Anders</i>	121

Чествование памяти

Профессор д-р. меднаук Г. Чиоголя	127
---	-----

SUMAR

Pag.

Referate generale

M. Cotrău — <i>Ecotoxicologia și era chimică</i>	65
--	----

Lucrări originale, Cercetări experimentale

I. Grecu, Quang Tuyen — <i>Complexi anionici ai Te (IV) în analiza și controlul medicamentelor (IV). Hexaclorotelurații (IV) în analiza și controlul unor baze organice medicamentoase</i>	73
Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș — <i>Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutosidului din unele preparate farmaceutice</i>	81
Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele — <i>Cercetări cromatografice asupra amestecurilor de hormoni steroizi. Nota I</i>	87
G. Răcz, G. Tibori, C. Csedő — <i>Compoziția uleiului volatil de <i>Dracocephalum moldavica</i> L.</i>	93
Doina Albulescu, Adriana Cîrlig, Lenuța Tudor — <i>Contribuții la studiul chimic al părții supratereștre de <i>Salvia Splendens</i> Ker-Gawl.</i>	97
Paraschiva Bârză, Irina Predescu, Aurora Joița, Maria Orlea, Cornelia Stoica — <i>Contribuții la studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope din clasa 1,4-benzodiazepinei. III. Influența unor factori externi asupra stabilității clordiazepoxidului</i>	103
Viorica Hodișan, M. Tămaș — <i>Cercetări farmacobotanice în vederea valorificării plantei <i>Peucedanum oreoselinum</i> (L) Mnch., din flora spontană. Nota I. Cercetări morfoanatomice</i>	109
Aurelia Cristea, O. Coniz, N. Palibroda — <i>Izolarea unor substanțe de natură sesquiterpenică din partea subterană a speciei <i>P. Kablikanus</i> Tausch</i>	115
Nadejda Pislărașu, Elena Drăguț — <i>Contribuții la studiul conținutului alcaloidic al speciei <i>Sophora prodani</i> Anders</i>	121

Comemorare

Prof. dr. doc. Gheorghe Ciogolea	127
--	-----

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/10 335/1977”

EDITURA MEDICALĂ



I. P. Informația c. — 294

42 414

Lei 6

1979 FEB 22

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunt :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	conf. ȘT. TAMAȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERCHET, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASKIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1978

CONTENTS

	<u>Page</u>
Original Works, Experimental Investigations	
Adriana Popovici, I. Papp, Maria Rogoșcă, Ana Aron — <i>Study of the Transfer of Hydrosoluble Vitamins in the Presence of Some Auxilliary Substances</i>	129
St. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele — <i>Chromatographic Investigations on Some Steroid Hormone Mixtures. Note II</i>	137
T. Goina, St. Hobai, L. Rozenberg — <i>Fluid Membrane Electrodes Ion-Selective for Some Alkaloids</i>	141
Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronesu, Sanda Iacobas — <i>Study of the Biodisposability in Man of Rutozide from Some Pharmaceutical Products</i>	149
Petra Ban, Teodora Stanciu — <i>Contributions to the Study of the Stability of Steroid Hormones by Thin-Layer Chromatography. Note II. Investigation of Oestrogen Hormones</i>	155
Elena Cristea, Doina Albulescu — <i>Investigations concerning the Action of Flavones Isolated from Robinia pseudacacia L. Flowers on Capillary Permeability in Animals</i>	161
S. Leucuța, Lidia Popa, I. Schwartz, R. Pop, M. Kory, M. Arieșan, Letiția Popa, S. Kory — <i>Evaluation of the Biodisposability of Phenobarbital in Tablets</i>	165
Aneta Verbuță — <i>Study of the Oxidation of Some Indigenous Hydrogenated Fats Used in Pharmaceutics</i>	171
Doina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan-Saitoc — <i>Contributions to the Study of Orthodihydroxyphenol Darivatives and Flavone Compounds in Robinia pseudacacia L. Flowers</i>	177
Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacșu — <i>Investigations on the Alkoxybenzoic Acid Series. II. 3, 4, 5-Trimetoxybenzoil Thiouride</i>	183

Reviews

Reports

Announcements



LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile
în prezența unor substanțe auxiliare *

Adriana Popovici, I. Papp, Maria Rogoșcă, Ana Aron

Disciplina de tehnică farmaceutică, I.M.F. Tg. Mureș

REZUMAT

S-au determinat constanta vitezei de transfer, dinamica și cantitățile totale cedate de acidul ascorbic din diferite asocieri, în prezența altor vitamine, în soluții apoase sau soluții macromoleculare de carboximetilceluloză sodică în diferite concentrații și în prezența altor substanțe auxiliare în vederea stabilirii tehnologiei de preparare a unui sirop polivitaminat. Se constată că constanta k nu se modifică semnificativ în prezența celorlalte vitamine, ceea ce indică că unele interacțiuni dintre componente nu afectează transferul. Macromolecule de tipul C.M.C.-Na determină o scădere a difuzibilității proporțională cu creșterea concentrației în macromoleculă, în special în asocieri cu tiamina. În asocierile cu sorbitol, glucoză și cisteină valorile sînt mărite. Modificarea viscozității mediului datorită prezenței diferitelor substanțe auxiliare nu trebuie neglijată, după cum reiese din valorile transportului calculat și ale celui obținut experimental.

Medicamente
Soluții

Din complexul sistem L.A.D.M.E. (*liberation — absorption — distribution — metabolism — elimination*), care trebuie cunoscut pentru fiecare medicament, eliberarea reprezintă primul parametru care poate fi cel mai eficace controlat din punct de vedere farmaceutic, determinînd biodisponibilitatea și asigurînd instalarea acțiunii terapeutice (12). Posibilitățile interacțiunilor între substanțele active asociate, cît și efectul direct al diferitelor substanțe macromoleculare și auxiliare asupra lor, sînt factori care pot fi responsabili de un răspuns farmacocinetic inegal sau limitat, impunînd studii sistematice și amănunțite pentru elucidarea lor (2, 4, 6, 12).

Diferite investigații efectuate *in vitro* atestă modificarea vitezei de transfer în prezența macromoleculelor, care după Lamy (1) poate fi rezultatul: 1) unei creșteri a viscozității; 2) unei interacțiuni cu sub-

* Lucrare comunicată la U.S.S.M., Secția de farmacie, în ședința din aprilie 1976, Filiala Tg. Mureș.

stanțele active și 3) unei schimbări a proprietăților interfaciale. Utilizarea unor polimeri de tipul derivaților celulozici poate conduce la interacții cu grupările ionizate ale substanțelor active, strâns legate de valoarea pK_A , pH-ul mediului. De asemenea este posibilă formarea unor complecși, săruri și alte combinații care scad efectul terapeutic (1, 2, 4). În unele cazuri, literatura indică o mărire a difuzibilității la adaosul polimerilor în sistem, care e atribuită unor slabe legături moleculare cu solventul. Ipoteza se bazează pe faptul că structura apei e modificată în vecinătatea substanțelor macromoleculare (1, 2). Viscositatea soluțiilor concentrate polimerice joacă un rol predominant în scăderea transferului, iar interacțiunile substanțelor active cu substanțele macromoleculare sînt de obicei slabe și reversibile (1, 3, 7, 12).

Obiectivul principal al lucrării a fost urmărirea influenței diferitelor substanțe auxiliare asupra transferului unor vitamine hidrosolubile, în vederea realizării unor preparate lichide pentru uz oral. Pentru aceasta s-a urmărit modificarea transferului acidului ascorbic în funcție de :

- prezența altor vitamine ;
- pH-ul sistemelor ;
- viscozitatea ;
- asocierea compușilor macromoleculari în diferite concentrații în prezența sistemelor binare de vitamine și în funcție de pH.

DATE EXPERIMENTALE MATERIAL ȘI METODE

S-a comparat viteza de transfer a vitaminei C singură (1%) și în sisteme binare: C cu B_1 (0,02%), C cu B_2 (0,02%), C cu B_6 (0,01%), C cu vitamina PP (0,10%), C cu vitamina A hidrosolubilă (25 000 U.I.%), C cu vitamina D_3 hidrosolubilă (2 000 U.I.%) în soluții apoase paralel cu 3 soluții de carboximetilceluloză sodică (CMC-Na) în concentrații de la 0,05% la 0,30% (pH = 3 și pH = 8). Substanțele auxiliare și concentrațiile folosite în sistemele binare realizate cu vitamina C sînt prezentate în tabelul II.

Realizarea unui pH alcalin (pH = 8) s-a făcut cu o soluție de fosfat bipotasic 45%.

S-au stabilit viteza de transfer și dinamica transferului vitaminei C în prezența acestor substanțe pe o durată de 5 ore prin determinarea iodometrică a acidului ascorbic (15) conținut în soluțiile prelevate după dializă în intervalele : 1—2—3 și 5 ore prin membrana semipermeabilă, la temperatura camerei (8). Rezultatele sînt exprimate cantitativ (mg acid ascorbic) și în % și reprezintă media a 3 determinări. Transferul fiind considerat un proces cinetic de ordinul I, sistemele studiate au fost caracterizate prin constanta de viteză de transfer k (h^{-1}) calculată după următoarea formulă :

$$k = \frac{\ln_{10} C''}{t},$$

iar

$$C'' = \frac{C_{0,i''} - C_{t,i''}}{C_{0,i''}}.$$

$C_{0,i}$ reprezintă concentrația inițială de acid ascorbic în compartimentul donor și $C_{t,o}$ este concentrația determinată după intervalul de timp t (ore) în compartimentul acceptor.

Abaterea valorii medii pentru fiecare a fost calculată pentru o probabilitate de $P = 5\%$ (13).

Determinările de viscozitate s-au efectuat cu viscozimetrul Höppler. Rezultatele sînt cuprinse în tabelele I și II și în figurile 1, 2, 3 și 4.

Tabelul I

Variația constantei vitezei de transfer k a acidului ascorbic asociat cu vitamine, în diferite sisteme de solvenți

Vitamine asociate	k_W (h ⁻¹)	Tr. %	k_T (h ⁻¹)	Tr. %	k_{CNC} (h ⁻¹)	Tr. %	k_{CMCT} (h ⁻¹)	Tr. %
C	0,095 ± 0,008	—	0,115 ± 0,017	+20	0,093 ± 0,017	— 2	0,093 ± 0,006	— 3
C+B ₁	0,103 ± 0,016	+ 8	0,120 ± 0,018	+17	0,076 ± 0,014	—26	0,127 ± 0,021	+34
C+B ₂	0,096 ± 0,010	+ 1	0,102 ± 0,016	+ 6	0,095 ± 0,010	— 2	0,117 ± 0,021	+21
C+B ₆	0,100 ± 0,005	+ 5	0,104 ± 0,014	+ 4	0,086 ± 0,010	—14	0,101 ± 0,010	+ 1
C+PP	0,092 ± 0,05	— 4	0,131 ± 0,019	+44	0,086 ± 0,012	— 6	0,096 ± 0,009	+ 4
C+A	0,084 ± 0,014	—12	0,125 ± 0,019	+49	0,080 ± 0,009	— 4	0,118 ± 0,025	+24
C+D ₃	0,104 ± 0,05	+ 9	0,154 ± 0,032	+49	0,092 ± 0,012	—12	0,119 ± 0,021	+25

Legenda: W = apă; T = tampon Sörrensen pH 8; CMC = carboximetilceluloză sodică 0,1%.

CMCT=carboximetilceluloză sodică 0,1% tamponată la pH=8 (T. Sörrensen); tr.% = transport % față de martor

Tabelul II

Variația transferului acidului ascorbic sub acțiunea substanțelor auxiliare

Substanța auxiliară	C%	η (cP)	$\eta - 1$ rel.	$k(h-1)$ calculată	$k(h-1)$ experimentală	Modificarea transportului calculată (%)	Modificarea transportului experimentală (%)
Fără	—	1,09	1,00	—	0,095 ± 0,008	—	—
CMC-Na	0,05	1,46	0,75	0,071	0,099 ± 0,016	—25	—
„	0,10	1,86	0,59	0,056	0,093 ± 0,016	—41	—
„	0,20	3,45	0,32	0,030	0,071 ± 0,015	—68	—25
„	0,30	4,88	0,22	0,021	0,067 ± 0,012	—78	—29
Glucoză	10,00	1,31	0,83	0,079	0,063 ± 0,008	—17	—34
„	20,00	1,64	0,66	0,063	0,083 ± 0,007	—34	—13
„	30,00	2,17	0,50	0,048	0,061 ± 0,005	—50	—36
Zaharoză	10,00	1,28	0,85	0,081	0,110 ± 0,013	—14	+16
„	30,00	2,32	0,47	0,045	0,061 ± 0,026	—52	—35
„	50,00	5,89	0,19	0,018	0,036 ± 0,024	—81	—62
Sorbitol	5,00	1,15	0,95	0,090	0,086 ± 0,006	— 5	— 9
„	10,00	1,30	0,84	0,080	0,122 ± 0,016	—16	+28
Glicerină	2,00	1,16	0,94	0,089	0,100 ± 0,013	— 6	—
Sirop de zmeură	15,00	1,31	0,83	0,079	0,085 ± 0,007	—17	—11
Concentrat de portocale	2,00	1,11	0,98	0,093	0,69 ± 0,013	— 2	—27
Nipagin	0,09	1,09	1,00	0,095	0,089 ± 0,014	—	—
Nipasol	0,01	1,09	1,00	0,095	0,092 ± 0,009	—	—
Cisteină HCl	0,15	1,09	1,00	0,095	0,153 ± 0,011	—	+61
Sirop polivitaminizat	—	159,90	0,0068	0,0006	0,042 ± 0,002	—99,57	—56

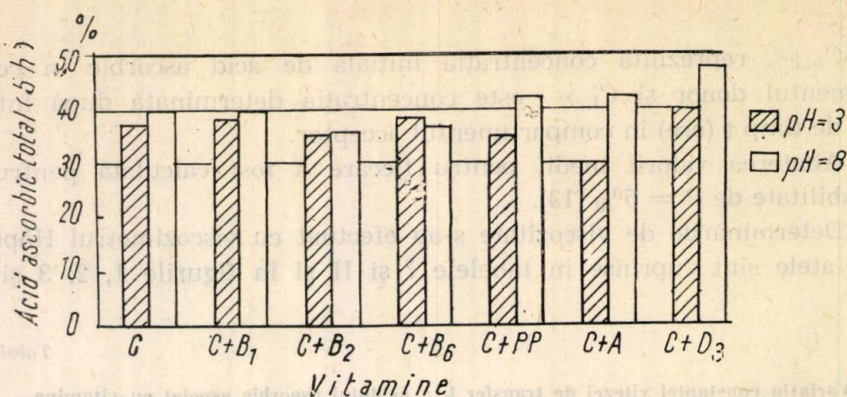


Fig. 1. — Cantitatea totală de acid ascorbic cedată din soluție în amestec cu alte vitamine la pH-uri diferite.

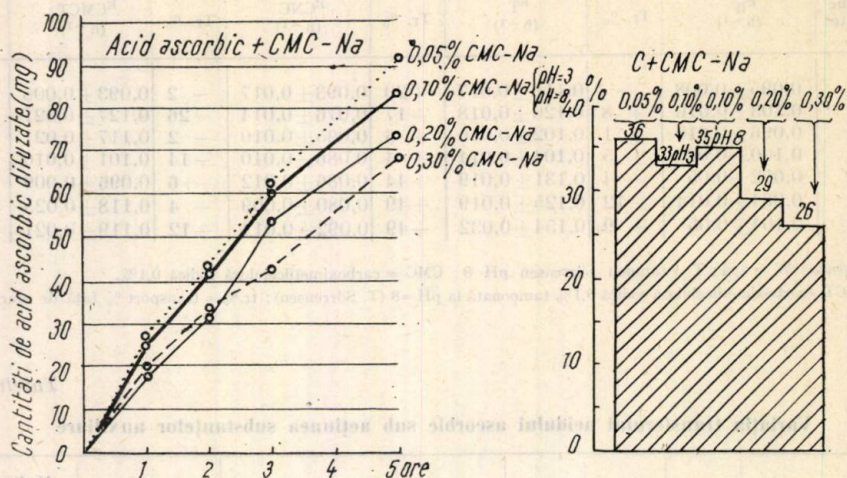


Fig. 2. — Dinamica de transfer și cantitățile totale cedate de vitamina C din soluții apoase de CMC-Na.

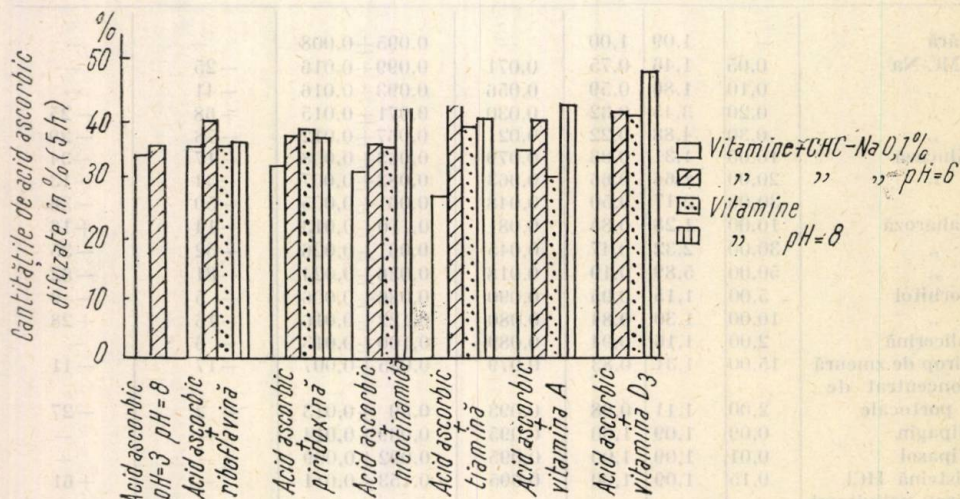


Fig. 3. — Cantitatea totală de acid ascorbic difuzată (%) din soluții de CMC-Na 0,1% (pH=3 și pH=8) în prezența unor vitamine hidrosolubile comparativ cu soluții apoase de vitamină, la pH=8.

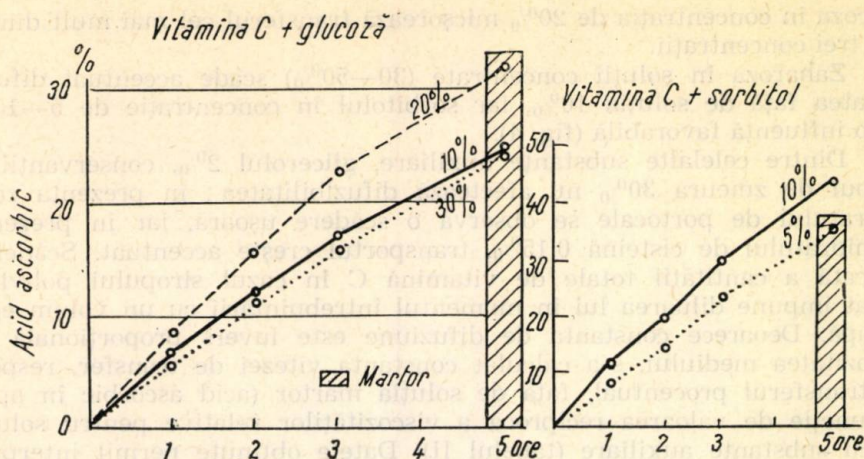


Fig. 4. — Efectul diferitelor concentrații de glucoză și sorbitol asupra transferului acidului ascorbic din soluții.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Calculînd constanta vitezei de transfer și cantitatea totală cedată (tabelul I, fig. 1) în cazul asocierii în amestecuri binare, se observă că la soluțiile apoase de acid ascorbic, cît și cu vitaminele menționate, constanta k nu suferă modificări semnificative, fiind micșorată cu puțin față de martor în cazul asocierii cu vitaminele B_2 , PP și vitamina A și ușor mărită în cazul vitaminei B_1 , B_6 și D_3 , după cum reiese din urmărirea dinamicii de cedare și a cantităților totale cedate comparativ (fig. 1). În sisteme tamponate la $pH = 8$, transportul se mărește semnificativ în cazul sistemelor conținînd vitamina C singură, C cu B_1 (20%) C cu PP, C cu A și C cu D_3 (44—50%).

Posibilele interacțiuni citate în literatură între vitaminele C și B_1 sau PP nu influențează negativ transferul acidului ascorbic (7, 12, 14), acesta fiind favorizat de un pH alcalin.

Asocierea în concentrație de 0,05—0,30% CMC-Na la soluțiile cu 10% acid ascorbic scade progresiv difuzibilitatea de la soluțiile diluate spre cele mai concentrate în macromoleculă (fig. 2). La concentrații de 0,10% nu se observă diferențe semnificative în transferul acidului ascorbic din soluții cu pH acid sau alcalin. În prezența celorlalte vitamine, difuzibilitatea acidului ascorbic din soluții coloidale de 0,10% CMC-Na scade în prezența vitaminei B_1 cu 26% (tabelul I), a piridoxinei cu 14% și a vitaminei D_3 cu 12%, în timp ce restul asocierilor nu modifică semnificativ constanta vitezei de transfer. Se poate presupune posibilitatea formării unui complex între tiamină și CMC-Na, urmată de creșterea viscozității soluției, respectiv de diminuarea transferului.

Aceleași sisteme, tamponate la $pH = 8$, prezintă valori mărite ale substanței cedate față de soluțiile acide ($pH = 3$) dar în măsură mai mică comparativ cu soluțiile apoase lipsite de CMC-Na. Acest fapt cît și existența unor varietăți diferite de CMC-Na din comerț ne-a determinat să renunțăm la utilizarea ca vehicul a acestei macromolecule în soluție (fig. 3). Asocierea unor substanțe auxiliare la soluțiile cu acid ascorbic 10% are o serie de efecte asupra difuzibilității.

Glucoza în concentrația de 20% micșorează transferul cel mai mult dintre cele trei concentrații.

Zaharoza în soluții concentrate (30—50%) scade accentuat difuzibilitatea față de soluția 10%, iar sorbitolul în concentrație de 5—10% are o influență favorabilă (fig. 4).

Dintre celelalte substanțe auxiliare, glicerolul 2%, conservanții și siropul de zmeură 30% nu afectează difuzibilitatea; în prezența concentratului de portocale se observă o scădere ușoară, iar în prezența clorhidratului de cisteină 0,15%, transportul crește accentuat. Scăderea marcată a cantității totale de vitamină C în cazul siropului polivitaminat impune diluarea lui în momentul întrebuițării cu un volum egal de apă. Deoarece constanta de difuziune este invers proporțională cu viscozitatea mediului, s-a calculat constanta vitezei de transfer, respectiv transferul procentual, față de soluția martor (acid ascorbic în apă), în funcție de valoarea reciprocă a viscozităților relative pentru soluțiile cu substanțe auxiliare (tabelul II). Datele obținute permit interpretarea fenomenului de diminuare a transferului prin creșterea marcată a viscozității.

Modificarea transportului vitaminei C dedusă experimental este în majoritatea cazurilor concordantă — cu unele diferențe — cu valorile obținute prin calcul, relevând evident scăderea difuzibilității pe măsura creșterii viscozității mediului. Soluțiile de vitamina C cu zaharoză 10%, sorbitol 10% sau clorhidrat de cisteină 0,15% fac excepție, în aceste cazuri apărând valori crescute față de cele calculate încât interacțiunile slabe menționate în literatură (7, 10, 11, 14) nu afectează difuzibilitatea.

CONCLUZII

1. Viteza de transfer calculată prin constanta k arată o bună difuzibilitate a vitaminei C în prezența vitaminelor hidrosolubile din sisteme lichide, favorizată în special în mediul alcalin.

2. Carboximetilceluloza sodică în concentrații între 0,05—0,30% scade difuzibilitatea proporțional cu creșterea concentrației în macromoleculă (cu 26%), în special în asocierea vitamină C-tiamină.

3. Influența altor substanțe auxiliare asupra difuziunii vitaminei C e strâns legată de viscozitatea mediului.

4. Posibilele interacțiuni dintre vitamine și substanțe auxiliare trebuie luate în considerare la stabilirea tehnologiilor de preparare.

BIBLIOGRAFIE

1. BLOCK L. H., LAMY P. P. — *Pharm Acta Helv.*, 1969, 44, 44—53.
2. GRECU I., ELENA CUREA — Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamente, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
3. INCZEDY J. — *Komplex egyensulyók analitikai alkalmazása*, Muszako Könyvkiado, Budapest, 1970, p. 130.
4. LEUCUȚA S. — Introdúcere în biofarmacie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
5. LUCA C., ENEA O. — Determinarea constantelor analitice, Ed. didactica și pedagogică, București, 1970, p. 70.
6. MÜNZEL K. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1967, 1 261.
7. PAPP I., POPOVICI ADRIANA, ROGOȘCĂ MARIA, ARON ANA — *Rev. med. Tîrgu Mureș*, 1976, XXII, 2, 168.
8. POPOVICI ADRIANA, IONESCU VIORICA, BECUȘ LAURENȚIU MIRELA — *Farmacia (Buc.)*, 1971, 19, 3, 157.

9. POPOVICI ADRIANA și colab. — Cercetări în vederea realizării unor preparate farmaceutice polivitaminatate, în : Sesiunea științifică anuală de comunicări a Centrului de cercetări medicale din Tg. Mureș, 4.IV.1976.
10. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, DUDUTZ GY. — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1977, 2.
11. RISTEA I. — Studiul fizico-chimic al interacțiunii tiaminei cu acidul ascorbic și cu unii polioli. Comunicare la Simpozionul „Interacțiuni medicamentoase”, Cluj-Napoca mai 1976.
12. RITSCHER W. A. — *Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart*, 1973.
13. TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Unele aspecte ale cercetării interacțiunilor dintre vitamine prin metoda polarografică, comunicare la Simpozionul „Interacțiuni medicamentoase”, Cluj-Napoca, mai 1976.
14. SILLEN G. L., MARTELL A. E. — *Stability Constants, Special Publications, The Chemical Society, Londra*, 1964, p. 477.
15. *** — *Farmacopeea română*, ed. a VIII-a, Editura medicală, București, 1965.

Articol intrat în redacție la 24.IV.1977

Indicele de clasificare : 615.356—012

SUMMARY

Adriana Popovici, I. Papp, Maria Rogoșcă, Ana Aron — STUDY OF THE TRANSFER OF HYDROSOLUBLE VITAMINS IN THE PRESENCE OF SOME AUXILLIARY SUBSTANCES

With a view to establishing the preparation technology of a polyvitamin syrup, the authors determined the transfer velocity constant, dynamics and total ascorbic acid amounts yielded by various associations, in the presence of other vitamins, in aqueous solutions, in macromolecular solutions of sodium carboxymethylcellulose and in the presence of ther auxilliary substances. The k constant was not significantly modified in the presence of other vitamins, indicating that certain interactions between the components do not affect transfer. Macromolecules of the sodium carboxymethylcellulose type lower diffusibility in proportion to increase in the concentration within the macromolecule, particularly in association with thiamine. Increased values were obtained in the associations with sorbitol, glucose and cysteine. Changes in the viscosity of the medium, brought about by the presence of different auxilliary substances, should not be neglected as results from the calculated or experimental transfer values.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, И. Пэпп, Мария Рогошкэ, Анна Арон — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСАМ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В ПРИСУТСТВИИ НЕКОТОРЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Авторы определяли константу скорости переноса, динамику а также и общие количества утерянной аскорбиновой кислоты в различных смесях в присутствии других витаминов, в содержащихся в водных или в макромолекулярных растворах карбоксиметил-целлюлозы-натрия в различных концентрациях и в присутствии других вспомогательных препаратов в целях разработки технологии приготовления поливитаминизированного сиропа.

Было констатировано, что константа « K » незначительно изменяется в присутствии других витаминов и это указывает, что некоторые взаимодействия между компонентами не оказывают влияния на перемещение. Макромолекулы типа СМС-натрий вызывают снижение диффузальности, которое пропорционально повышению содержания молекул, главным образом в сочетании с тиаминном.

В сочетании с сорбитолом, глюкозой и цистеином значения являются повышенными. Изменение вязкости среды вследствие наличия различных вспомогательных препаратов не следует остават без внимания, как это видно из вычисленных значений транспорта, а также из обычного экспериментального транспорта.

REFERATE

HUMAN PROLACTIN (PROLACTINA UMANĂ) — Simpozion internațional avînd ca temă „Prolactina umană”, ținut la Bruxelles în iunie 12—14.1973, 340 pag., figuri, tabele
Sub red. **J. L. Pasteels** și **C. Robyn**, în colaborare cu **F. Y. G. Ebling**, Exerpta medica, Amsterdam, 1973

Simpozionul a avut ca temă endocrinologia comparativă a prolactinei, o temă cu caracter special, dat fiind controversele existente în acest domeniu. Înainte de 1961 existența prolactinei, deși admisă în general, nu fusese demonstrată în mod formal. În cursul următorilor 10 ani, existența unei prolactine umane separată a constituit subiectul unei controverse vii și, dat fiind faptul că posibilitatea purificării prolactinei din glandele pituitare ale omului, colectate *post-mortem* nu a obținut un acord general, s-a admis că prolactina umană nu există.

Dovezile care stau la baza existenței unei prolactine umane separate au fost obținute mai întâi prin experiențele fiziologice și descoperirile morfologice și, ulterior, din datele obținute în clinici. Studiile morfologice au permis descrierea unor lactotropi specifici, deosebiți de somatotropi din hipofiza umană. Rezultatele au fost obținute prin intermediul a trei tehnici: colorarea diferențială, microscopia electronică și imunofluorescență. Dovezile clinice au pornit de la imposibilitatea de a găsi concentrații ridicate ale hormonului de creștere radioimunodetectabile în plasma prelevată de la mamele care alăptează și pacienții care suferă de galactoree. Momentul culminant a fost atins, însă, atunci cînd hormonul a putut fi detectat în plasma umană prin intermediul radioimunodeterminărilor (în anul 1971) și cînd, în sfîrșit, a fost extras din hipofiza omului.

În cadrul acestui simpozion au fost discutate diferite aspecte ale acestui hormon și anume: chimia, morfologia și receptori, metodele de determinare, controlul secreției la animale și fiziologia comparativă de semnificație pentru clinician, fiziopatologia și controlul secreției la om, prolactina și carcinogeneza mamară, factori farmacologici care afectează secreția prolactinei.

Comunicările făcute au subliniat faptul că existența, în proporție des-

tul de mare, a prolactinei în organism uman sugerează că acest fenomen are o serie de roluri fiziologice importante, care rămîn a fi descoperite și că datele prezentate la acest simpozion vor constitui un stimul pentru cercetările viitoare în acest domeniu.

Lucrarea de față a fost împărțită în 5 capitole, fiecare avînd ca titlu aspectele importante care au fost menționate mai sus.

În cadrul fiecărui capitol, sînt prezentate comunicările care au tema respectivă, urmate de o discuție, după care au urmat așa-numitele comunicări scurte, cu temă apropiată. După cele 6 capitole este prezentată discuția generală. În afara introducerii care precede primul capitol, lucrarea mai conține un index de autori și de subiecte.

Victor Stănescu

SINTEZA ȘI ACTIVITATEA BACTERIOSTATICĂ A TIOSEMICARBAZONELOR ȘI IZONICOTINOILHIDRAZONELOR ACIDULUI PIRUVIC. **L. M. Kryukova, K. N. Zelenin, L. N. Ertevtsian, V. A. Dabroga**, Him. farm. jur., 1977, XI, 12, 26—29.

Pornind de la premisa că unele hidrazone ale acidului piruvic manifestă o acțiune antituberculoasă, autorii au sintetizat 7 tiosemicarbazone și 3 izonicotinoidhidrazone ale acidului piruvic. Sînt prezentate modul de preparare a acestor compuși, randamentul, maximele de absorbție în UV, picurile caracteristice ale spectrelor în IR, analiza elementară a azotului și sulfatului.

Activitatea tuberculostatică a fost testată față de tulpină de bacil Koch tip uman H₃₇Rv prin metoda diluțiilor. La concentrația de 1 mg/ml a fost activă numai izonicotinoidhidrazona acidului piruvic.

Dintre tiosemicarbazonele acidului piruvic a fost activă numai H₅C₆—NH—CO—C=N—NH—C—NH₂ la o diluție

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{S} \\ | \qquad \qquad \qquad | \\ \text{—CO—C=N—NH—C—NH}_2 \end{array}$$

de 50 mg/ml.

Gh. Dămilă

Cercetări cromatografice asupra amestecurilor de hormoni steroizi Nota II

Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele
Facultatea de farmacie, București

Importanța deosebită a medicamentelor corticosteroide justifică perseverența cercetărilor efectuate pentru îmbogățirea gamei terapeutice cu noi medicamente din această clasă.

În scopul realizării acestor medicamente de importanță majoră (6), este necesar ca materia primă folosită să aibă un grad avansat de puritate. În acest sens, în lucrarea de față ne-am propus să identificăm cele mai mici cantități de impurități constituite din substanțe cu structuri apropiate care pot impurifica materia primă.

DATE EXPERIMENTALE

Pornind de la rezultatele cercetărilor anterioare (4, 5, 7), în lucrarea de față am continuat studiul pe alte 6 amestecuri de hormoni (corticosteroizi).

În amestecul celor doi hormoni, primul hormon reprezintă substanța activă, iar celălalt impuritatea în proporție de 5%, considerată ca limită de impuritate admisibilă pentru hormonii steroizi.

Amestecul :

hidrocortizon acetat 0,095 g.

hidrocortizon 0,005 g în 100 ml acetonă,

cercetat în eluenții VI și VII (tabelul I), (3) folosind ca revelator albastru de tetrazol, a colorat spoturile caracteristic în albastru violaceu (1, 2).

Folosind tehnica de lucru cunoscută, s-a observat că spotul de impuritate a dispărut cînd s-au pipetat la start 0,0125 ml soluție, atît în cazul eluentului III, cît și în cazul eluentului VII. În eluentul VI, valorile R_f sînt: pentru hidrocortizon acetat — 0,57, iar pentru hidrocortizon alcool — 0,20.

În eluentul VII, valorile R_f pentru hidrocortizon acetat sînt 0,45, iar pentru hidrocortizon alcool 0,06.

Amestecul :

hidrocortizon hemisuccinat 0,095 g ;

hidrocortizon alcool 0,005 g în 100 ml alcool,

Sisteme de eluenți folosite în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenții ce alcătuiesc sistemul respectiv	Proporția
I	Cloroform	
II	Cloroform : acetat de etil	80 : 20
III	Cloroform : acetonă	90 : 10
IV	Cloroform : acetonă	80 : 20
V	Ciclohexan : cloroform : acid acetic glacial	70 : 20 : 10
VI	Clorură de metilen : acetonă	80 : 20
VII	Cloroform : acid acetic glacial	90 : 10
VIII	Clorură de metilen : acid acetic glacial	90 : 10
IX	Clorură de metilen : acetonă	25 : 5
X	Ciclohexan : acetat de etil : apă	25 : 75 : 1
XI	Clorură de metilen : acid acetic glacial : acetonă : ciclohexan : cloroform	80 : 25 : 5 : 80 : 10
XII	Izoctan (pur) : metanol 99 %	50 : 50

cercetat în eluentul X, folosind ca revelator albastru de tetrazol, a colorat spoturile în albastru-violet. Spotul de impuritate a dispărut când s-au pipetat 0,05 ml soluție.

Valorile Rf sînt : pentru hemisuccinatul de hidroclorizon — 0,10, iar pentru hidroclorizon alcool de 0,50.

Amestecul :

prednisolon alcool 0,095 g

hidroclorizon alcool 0,005 g în 100 ml acetonă,

cercetat în eluentul IV (fig. 1), folosind ca revelator albastru de tetrazol, a colorat spoturile în albastru-violet. Spotul de impuritate a dispărut când s-a pipetat 0,002 ml soluție.

Valorile Rf sînt : pentru prednisolon alcool de 0,42, iar pentru hidroclorizon alcool de 0,04.

Amestecul :

prednisolon acetat 0,095 g,

prednisolon alcool 0,005 g în 100 ml alcool

a fost cercetat în eluenții V, VI, VII (fig. 2), folosind ca revelator 0,10% vanilină în acid sulfuric concentrat și albastru de tetrazol.

Cu revelator vanilină în acid sulfuric, spotul de prednisolon acetat s-a colorat violaceu, iar cel de prednisolon alcool s-a colorat în maron. Cu albastru de tetrazol, ambele spoturi s-au colorat în albastru-violaceu. Spotul de impuritate a dispărut când s-au pipetat 0,01 ml soluție.

Valorile Rf în eluentul V ale prednisolon acetatului sînt de 0,45, iar ale prednisolon alcoolului de 0,10. În eluentul VI, Rf-ul prednisolon acetatului este de 0,45, iar al prednisolonului alcool 0,20. În eluentul VII, Rf-ul prednisolon acetatului este de 0,40, iar al prednisolon alcoolului de 0,05.

Amestecul :

Prednisolon acetat 0,095 g,

prednisolon alcool 0,005 g în 100 ml cloroform a fost cercetat

în eluenții VIII, IX și X (fig. 3), folosind ca revelator 0,10% vanilină în acid sulfuric concentrat, care a colorat spoturile maron.

Fig. 1

Prednisolon alcool 0,095 g
Hidrocortizon alcool 0,005 g
în 100 ml acetonă

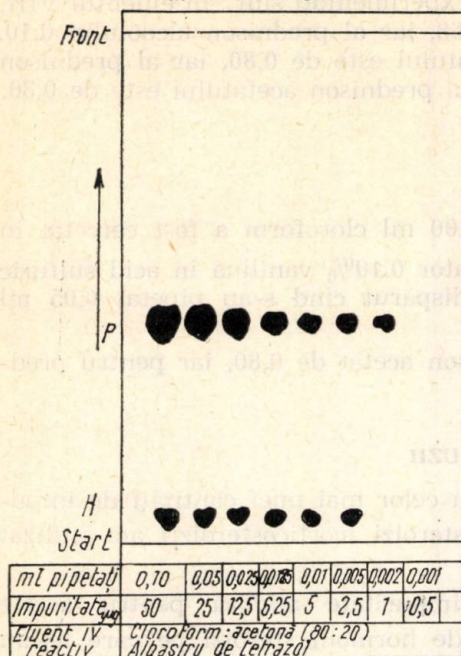


Fig. 2

Prednisolon acetat 0,095 g
Prednisolon alcool 0,005 g
în 100 ml alcool

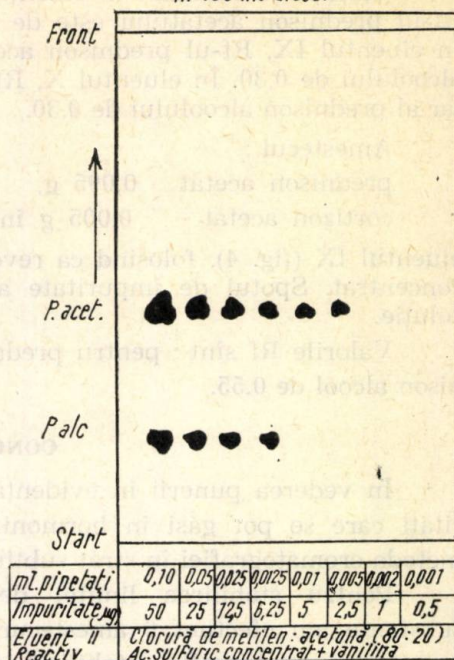


Fig. 3

Prednison acetat 0,095 g
Prednison alcool 0,005 g
în 100 ml cloroform

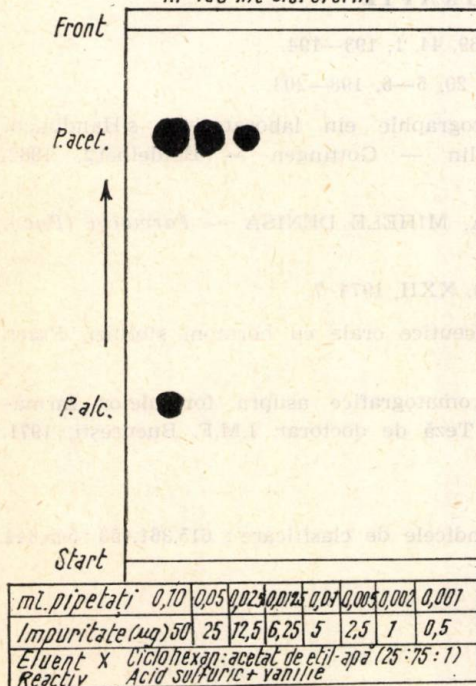
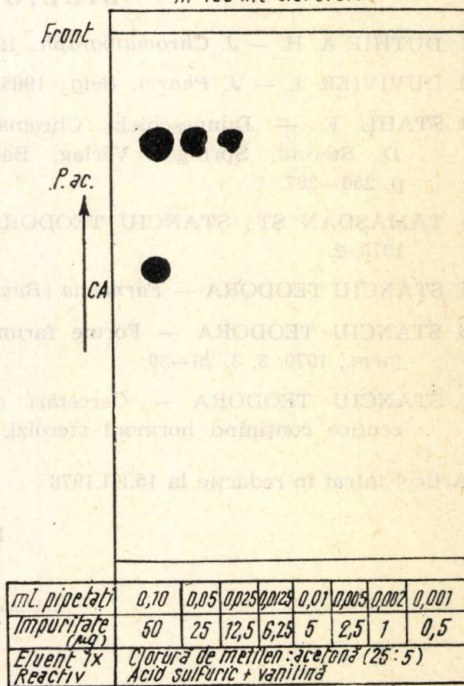


Fig. 4

Prednison acetat 0,095 g
Cortizon acetat 0,005 g
în 100 ml cloroform



Nici în cazul acestui amestec, natura eluenților nu a influențat sensibilitatea metodei, mai exact, în toate cazurile, spotul de impuritate a dispărut cînd s-au pipetat 0,05 ml soluție.

Valorile Rf realizate în eluenții experimentați sînt : în eluentul VIII, Rf-ul prednison acetatului este de 0,68, iar al prednison alcoolului 0,10. În eluentul IX, Rf-ul prednison acetatului este de 0,80, iar al prednison alcoolului de 0,30. În eluentul X, Rf-ul prednison acetatului este de 0,80, iar al prednison alcoolului de 0,30.

Amestecul :

prednison acetat 0,095 g,

cortizon acetat 0,005 g în 100 ml cloroform a fost cercetat în

eluentul IX (fig. 4), folosind ca revelator 0,10% vanilină în acid sulfuric concentrat. Spotul de impuritate a dispărut cînd s-au pipetat 0,05 ml soluție.

Valorile Rf sînt : pentru prednison acetat de 0,80, iar pentru prednison alcool de 0,55.

CONCLUZII

În vederea punerii în evidență a celor mai mici cantități de impurități care se pot găsi în hormonii steroizi (corticosteroizi) am utilizat metoda cromatografiei în strat subțire.

Pentru stabilirea limitei de impuritate admisă pentru aceste substanțe am efectuat 6 amestecuri de hormoni steroizi pe care le-am cercetat cromatografic, stabilind dacă natura eluentului influențează sau nu sensibilitatea metodei.

BIBLIOGRAFIE

1. DUTHIE A. H. — *J. Chromatograph.*, 1969, 44, 1, 193—194.
2. DUVIVIER J. — *J. Pharm. Belg.*, 1965, 20, 5—6, 198—203.
3. STAHL E. — *Dünneschicht Chromatographie ein laboratorium s'Handbuch. D. Steroid*, Springer Verlag, Berlin — Gottingen — Heidelberg, 1962, p. 256—287.
4. TĂMĂȘDAN ȘT., STANCIU TEODORA, MIHELE DENISA — *Farmacii (Buc.)*, 1978, 2.
5. STANCIU TEODORA — *Farmacia (Buc.)*, XXII, 1974, 7.
6. STANCIU TEODORA — Forme farmaceutice orale cu hormoni steroizi. *Pract. farm.*, 1970, 3, 3, 29—39.
7. STANCIU TEODORA — Cercetări cromatografice asupra formulelor farmaceutice conținînd hormoni steroizi, Teză de doctorat, I.M.F. București, 1971.

Articol intrat în redacție la 15.III.1978

Indicele de clasificare : 615.361.453 : 545.844

Electrozi membrane lichide ion-selectivi pentru unii alcaloizi *

T. Goina, St. Hobai, L. Rozenberg

Catedra de chimie anorganică, Facultatea de
farmacie, I.M.F. Tg. Mureș

REZUMAT

Lucrarea redă rezultatele obținute în încercările de a prepara membrane lichide senzitive la cationii unor alcaloizi cum ar fi: codeina, dionina și morfina și utilizarea lor la dozarea sărurilor acestor alcaloizi din soluții apoase. Se dă metoda de preparare a membranei, structura celulei electrolitice cuprinzând electrodul selectiv, precum și unele caracteristici ale acestuia cum ar fi: sensibilitatea, timpul de răspuns, selectivitatea. Se constată că dionina și codeina pot fi dozate în prezența unor cantități echivalente de morfină iar dionina și în prezența unor cantități mici de codeină. Prezența unor cantități relativ mari de cationi anorganici: Na^+ , K^+ nu deranjează determinările alcaloizilor.

Alcaloizi

Sînt cunoscuți în prezent un mare număr de electrozi membrane ion-selectivi pentru diverși ioni anorganici. Apariția electrozilor bazați pe membrane lichide a permis extinderea acestui procedeu de analiză și asupra unor ioni organici cu masă moleculară mare.

Au fost confecționați electrozi membrane lichide pentru cationii de tiamină, piridoxină (1), N-metil-nicotinamidă (2), anionii trifluoracetat (3), salicilat (4), maleat, ftalat (5).

Prepararea lichidelor senzitive la acești ioni s-a făcut prin extracția unor asociații ionice în solvenți nemiscibili cu apa.

Pornind de la aceste rezultate, am încercat să obținem electrozi membrane lichide ion-selectivi pentru cationii morfinei, codeinei și di-oninei, cărora le-am studiat unele caracteristici.

* Lucrare prezentată în cadrul „Sesiunii anuale de comunicări” a Academiei de Științe Medicale — filiala Mureș, 4.IV.1976.

Evaluarea selectivității acestor electrozi s-a făcut prin determinarea constantelor de selectivitate K_{ij} . Pentru aceasta este necesară rezolvarea sistemului de ecuații :

$$E_1 = \text{const.} + \frac{RT}{F} \ln a_1 \quad (1)$$

$$E_2 = \text{const.} + \frac{RT}{F} \ln (a_1 + K_{ij} \cdot a_j)$$

cuprinzînd legea Nernst pentru cationi monovalenți și aceeași lege modificată de Nicolsky (6). E_1 și E_2 sînt forțele electromotoare (f. em.) ale celulei electrolitice, a_1 și a_1' , activitățile variabilă și respectiv constantă ale cationului principal, a_j , activitatea cationului interferent.

$$\text{Cînd } E_1 = E_2 \quad K_{ij} = \frac{a_1 - a_1'}{a_j} \quad (2)$$

O bună ilustrare grafică a selectivității unui electrod ne-o oferă trasarea curbelor de calibrare folosind soluții pure ale alcaloidului principal și soluții conținînd, pe lîngă acesta, și ionii interferenți, aceștia din urmă în anumite concentrații fixe.

Valorile K_{ij} depind, în cazul electrozilor cu membrane lichide, de raportul coeficienților de repartitie ai cationilor principal și interferent între faza apoasă și neapoasă (7). Cunoscînd acești coeficienți, se pot prevedea posibilitățile de dozare potențimetrică a unui ion în prezența altora, străini.

PARTEA EXPERIMENTALĂ. PREPARAREA MEMBRANELOR

Se dizolvă 10 mg dipicrilamină în 50 ml nitrobenzen, care se introduc într-un vas Erlenmeyer de 200 ml. Se adaugă 50 ml soluție apoasă clorhidrat de codeină, obținută prin dizolvarea a 40 mg alcaloid în 100 ml apă. Se agită amestecul timp de o oră, după care se separă fazele. Se adaugă fazei neapoase ceilalți 50 ml soluție apoasă clorhidrat de codeină și se continuă agitarea, încă 15 minute. Se procedează la o nouă separare a fazelor, după care soluția nitrobenzenică a asociației ionice dintre dipicrilamină și codeină se filtrează. Se introduc cîteva mililitri din acest lichid în celula electrolitică (fig. 1), unde vor constitui membrana m, ESC fiind electrozi saturați de calomel, s_o, o soluție apoasă de clorhidrat de codeină, s, soluția de sare de codeină de concentrație variabilă, d, un dop de vată pe care se sprijină membrana. Pentru ceilalți alcaloizi, confecționarea electrodului necesită aceleași operații.

Curbele de calibrare. Folosind un pH-metru electronic MV. 11 se măsoară f.em. ale celulei electrolitice în care se introduc pe rînd, prin pîlnia prevăzută cu robinet, soluții apoase de clorhidrat de codeină cu concentrațiile cuprinse în intervalul 10^{-7} — 10^{-2} moli/l, termostătate la 25°C. Se reprezintă grafic aceste valori, în funcție de logaritmul cu semn schimbat al activității codeinei (fig. 2). Pe figură este reprezentată grafic limita inferioară de detecție (L.I.D.).

Curbele de calibrare pentru electrozii senzitivi la cationii morfinei și dioninei se obțin folosindu-se soluții ale alcaloidului corespunzător.

Timpul de răspuns al electrozilor a fost determinat prin citiri succesive ale f. em., la intervale de 10 sec, până la stabilirea echilibrului electrochimic în celula electrolitică, căruia îi corespunde o f. em. constantă în timp. S-a reprezentat grafic variația f. em. în timp, pentru soluții cu diferite concentrații (fig. 3).

Selectivitatea. Studiul influenței unor cationi anorganici asupra potențialului de electrod s-a făcut prin trasarea curbelor de calibrare a electrodului, pentru codeină folosindu-se soluții de clorhidrat de codeină cu concentrații cuprinse în intervalul 10^{-7} și 10^{-2} moli/l conținând și clorură de potasiu 10^{-2} moli/l respectiv 10^{-1} moli/l (fig. 4). La fel s-a procedat introducându-se în soluții și alte săruri, cum ar fi clorură de sodiu sau clorura de amoniu.

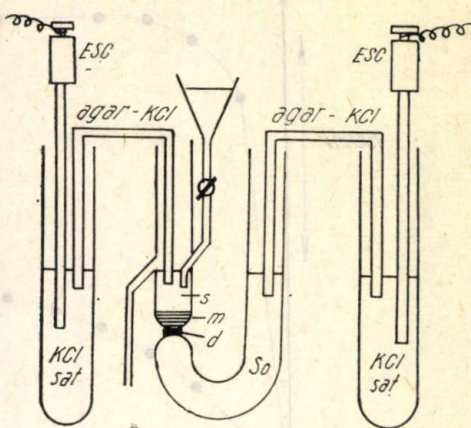


Fig. 1

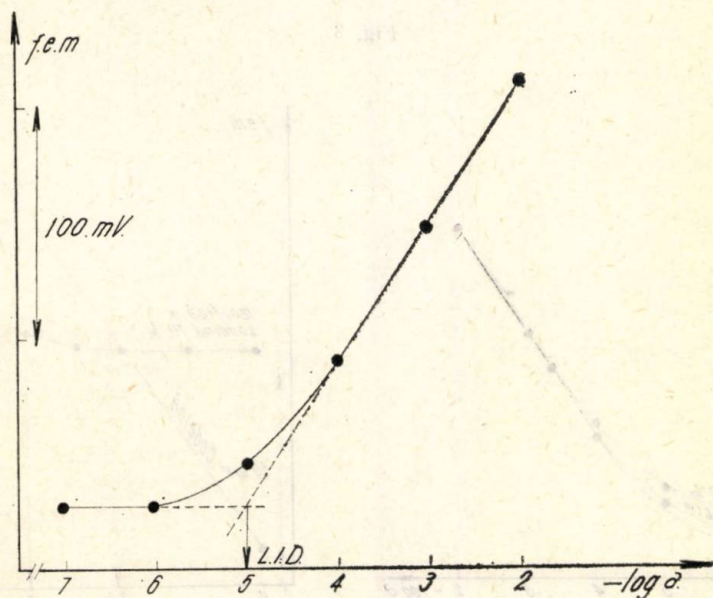


Fig. 2

Valorile constantelor K_{11} au fost determinate în raport cu cationii alcaolizi interferenți. Pentru aceasta a fost trasată curba de calibrare folosindu-se soluții pure de clorhidrat de codeină, iar pe același grafic a fost trasată reprezentând variația f. em. cu logaritmul cu semn schimbat

al activității cationului morfinei (fig. 5). Pe grafic a fost aleasă perechea de valori $E_1 = E_2$, careia îi corespund valorile a_1 , respectiv a_2 de pe abscisă.

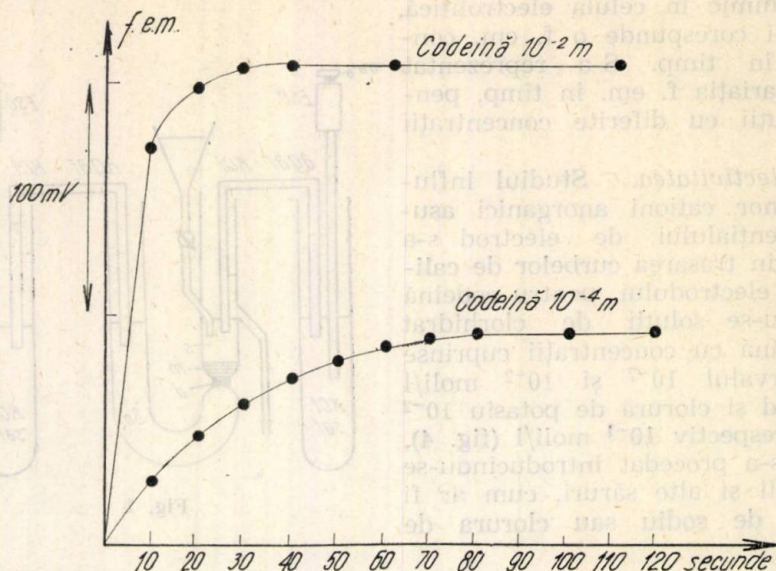


Fig. 3

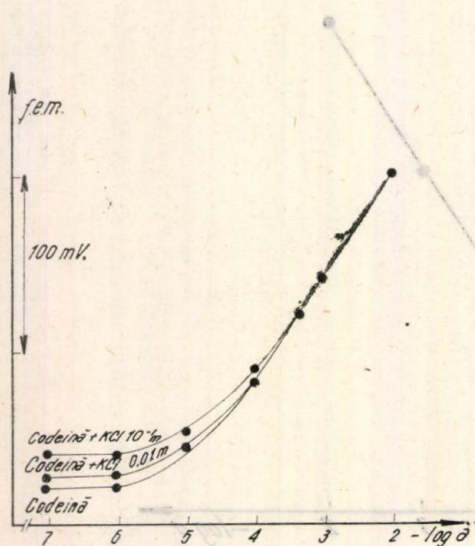


Fig. 4

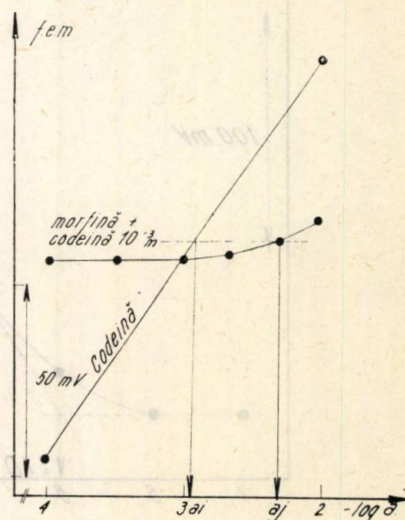


Fig. 5

O bună ilustrare a posibilității dozării codeinei în prezența morfinei apare în figura 6, în care cele două curbe reprezintă răspunsul electrodu-ului selectiv pentru codeină la soluții pure de clorhidrat de codeină, respec-tiv în amestec cu clorhidrat de morfină 10^{-3} moli/l.

Coeficienții de repartiție nitrobenzen/apă ai cationilor alcaioizilor au fost determinați cu ajutorul electrozilor descriși mai sus. S-a determinat concentrația în alcaloid dintr-o soluție apoasă, folosindu-se electrodul potrivit, după care un volum cunoscut din această soluție a fost agitat timp de o oră, cu un volum cunoscut de nitrobenzen. După separarea fazelor s-a determinat concentrația de alcaloid din faza apoasă. S-a putut calcula astfel cantitatea de alcaloid care s-a dizolvat prin agitare în faza nitrobenzenică, obținându-se valorile coeficienților de repartiție.

Dependența de pH. Pentru a constata interferențele provocate de către ionii de hidrogen, am efectuat măsurători cu electrodul selectiv, folosind soluții cu pH-uri diferite și aceeași concentrație în alcaloid, 10^{-3} moli/l, respectiv 10^{-4} moli/l clorhidrat de codeină. pH-ul acestor soluții a fost modificat cu acid clorhidric, valorile lui fiind determinate cu un electrod de sticlă (fig. 7).

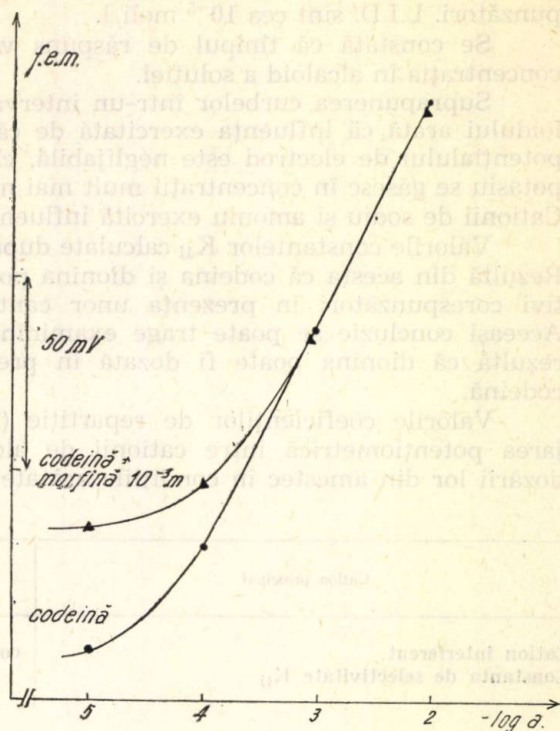


Fig. 6

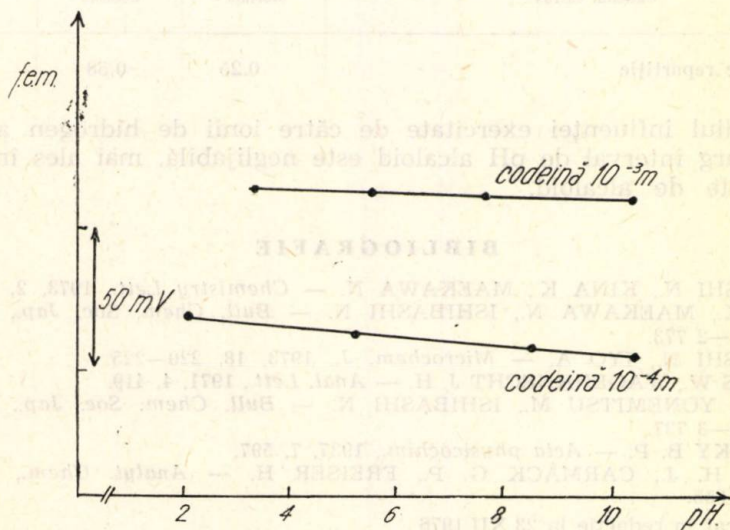


Fig. 7

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Curba de calibrare obținută, cu o pantă de circa 60 mV/decadă, dovedește răspunsul nernstian al electrodului selectiv pentru codeină la cationii codeinei în intervalul de activitate 10^{-4} — 10^{-2} moli/l. Electrozii pentru morfină sau dionină au aceeași comportare față de cationii corespunzători. L.I.D. sint cca 10^{-5} moli/l.

Se constată că timpul de răspuns variază invers proporțional cu concentrația în alcaloid a soluției.

Suprapunerea curbelor într-un interval larg de concentrație a alcaloidului arată că influența exercitată de către clorura de potasiu asupra potențialului de electrod este neglijabilă, chiar și atunci când cationii de potasiu se găsesc în concentrații mult mai mari decât cationul alcaloidului. Cationii de sodiu și amoniu exercită influențe asemănătoare.

Valorile constantelor K_{ij} calculate după formula (2) apar în tabelul I. Rezultă din acesta că codeina și dionina pot fi dozate cu electrozii selectivi corespunzători în prezența unor cantități echivalente de morfină. Aceeași concluzie se poate trage examinând figura 6. Tot din tabelul I rezultă că dionina poate fi dozată în prezența unor mici cantități de codeină.

Valorile coeficienților de repartiție (tabelul II) confirmă departajarea potențimetrică între cationii de alcaloizi, dovedind posibilitatea dozării lor din amestec în condițiile arătate mai sus.

Tabelul I

Cation principal	Dionină [⊕]	Dionină [⊕]	Codeină [⊕]
Cation interferent Constanta de selectivitate K_{ij}	codeină [⊕] 0,43	Morfină [⊕] 0,03	Morfină [⊕] 0,04

Tabelul II

Cationul extras	Morfină [⊕]	Codeină [⊕]	Dionină [⊕]
Coeficient de repartiție	0,25	0,58	0,59

Studiul influenței exercitate de către ionii de hidrogen arată că într-un larg interval de pH alcaloid este neglijabilă, mai ales în soluții concentrate de alcaloid.

BIBLIOGRAFIE

1. ISHIBASHI N., KINA K., MAEKAWA N. — *Chemistry Lett.*, 1973, 2, 119—120.
2. KINA K., MAEKAWA N., ISHIBASHI N. — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1973, 46, 2 772—2 773.
3. ISHIBASHI N., IYO A. — *Microchem. J.*, 1973, 18, 220—225.
4. HAYNES W., WAGENKNECHT J. H. — *Anal. Lett.*, 1971, 4, 419.
5. IYO A., YONEMITSU M., ISHIBASHI N. — *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1973, 46, 3 734—3 737.
6. NICOLSKY B. P. — *Acta physicochim.*, 1937, 7, 597.
7. JAMES H. J., CARMACK G. P., FREISER H. — *Analyt. Chem.*, 1972, 44, 853—855.

Articol intrat în redacție la 23.XII.1976

Indicele de clasificare : 547.94

SUMMARY

T. Goina, St. V. Hobai, L. Rozenberg — FLUID MEMBRANE ELECTRODES ION-SELECTIVE FOR CERTAIN ALKALOIDS

The authors describe some fluid membranes, prepared by them, sensitive to the cations of some alkaloids, such as codeine, dionin and morphine, and their utilisation for determining the salts of these alkaloids in aqueous solutions. The way in which the membrane is prepared, the structure of the electrolytic cell containing the selective electrode and certain characteristics of the latter: sensitivity, response time, selectivity, are shown. Dionin and codeine can be determined in the presence of an equivalent amount of morphine, and dionin also in the presence of small amounts of codeine. The presence of relatively high amounts of inorganic cations, Na^+ , K^+ , does not interfere with the determination of alkaloids.

РЕЗЮМЕ

Т. Гоина, Шт. В. Хобай, Л. Розенберг — ЭЛЕКТРОДЫ ЖИДКОЙ ИОНСЕКТИВНОЙ ОБОЛОЧКИ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ АЛКАЛОИДОВ

В статье описываются результаты полученные при попытках приготовить селективные жидкие оболочки для катионов некоторых алкалоидов, какими являются, например: кодеин, дионин и морфин и их использование при количественных определениях солей этих алкалоидов для водных растворов.

Описывается метод приготовления оболочек, структура электролитной клетки, включая также и селективный электрод, и некоторые особенности его, какие представлены чувствительностью, типом ответа, селективностью. Констатируется, что дионин и кодеин могут подвергаться количественному определению в присутствии соответствующего количества морфина, а дионин — также в присутствии также небольших количеств кодеина. Наличие несравнительно больших количеств неорганических катионов: Na^+ , K^+ не мешает определению алкалоидов.

RECENZII

CHEMOTHERAPY, PENICILLINS AND CEPHALOSPORINS (CHIMIOTERAPIA, PENICILINELE ŞI CEFALOSPORINELE)

vol. 5, 420 pag., figuri, tabele

Sub redacția **J. D. Williams, A. M. Geddes**, Londra, 1976

Lucrarea reprezintă volumul al cincilea din seria de opt volume în care au fost incluse comunicările prezentate la cel de-al IX-lea Congres Internațional de Chimioterapie, ținut la Londra în iulie 1975.

Ea cuprinde rezultatele obținute în urma cercetărilor și experimentărilor efectuate de specialiști, respectiv în domeniul: penicilinei și cefalosporinelor; betalactamazelor; noilor agenți, precum și în domeniul antibioticelor provenite din micrococcacele pielii (studii *in vitro* și *in vivo*).

Lucrările incluse în volum au ca temă aspecte foarte variate ale activității antibioticelor cu nucleu betalactam: spectrul de acțiune, acțiunea bacteriilor care formează penicilinaza, ameliorări farmacologice, netoxicitatea, reducerea răspunsurilor alergice, concentrațiile plasmaticе, absorbția și excreția, evaluări clinice, scheme de dozare, rezistență indusă.

Victor Stănescu

NITROGEN FIXATION IN BACTERIA AND HICHER PLANTS (FIXAREA AZOTULUI ÎN BACTERII ȘI PLANTE SUPERIOARE)

R. C. Burns, R. W. F. Hardy

189 pag., tabele, figuri

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975

Cartea își propune să prezinte o trecere în revistă analiza și integrarea cercetărilor efectuate în domeniul biochimiei și biofizicii fixării N_2 pe o perioadă de aproape 15 ani de la extragerea dintr-o bacterie a primului sistem enzimatic de fixare a N_2 .

Partea I — diazotropii — cuprinde 3 capitole și anume: identificarea, descrierea și clasificarea diazotropilor și perspective. Ea se adresează atât celor interesați în problemele științifice, cât și specialiștilor în domeniul respectiv. În această parte sînt tratate aspectele legate de fixarea N_2 din punct de vedere agricol, ca și domeniile taxonomiei, fiziologiei și evoluției. Aspectele ecologice ale problemei includ o evaluare detaliată a ciclului azotului care duce la rîndul ei la o apreciere mai mare a vitezei de fixare a N_2 global, comparativ cu cele anterioare. Modul de tratare are un caracter de referat general, pe de-o parte pentru a oferi o privire generală asupra fixării N_2 și, pe de alta, pentru a crea contextul necesar aspectelor de biochimie și biofizică, ce urmează.

Partea a doua include 5 capitole intitulate: o ecuație pentru reacția nitrogenezei; nitrogenaza; catalizatorul; nitrogenaza; cataliza; mecanismul; acomodarea celulară a nitrogenazei. Ea începe cu o scurtă trecere în revistă cronologică a cercetării cu caracter biochimic și biofizic din acest domeniu, apoi prezintă aspecte de interes individual care se centrează pe enzima nitrogenază și pe reacțiile pe care le catalizează ea, dar se ocupă și cu sistemele enzimactice și activitatea metabolică legată de cea a nitrogenazei.

Problema fixării N_2 depășește granițele laboratorului de biochimie, integrîndu-se în primul rînd în domeniul de cercetări al agriculturii și ecologiei, dată fiind necesitatea tot mai stringentă a producerii de alimente, dar în același timp ea atinge și domenii mai îndepărtate, cum ar fi chimia metalelor de tranziție.

Victor Stănescu

Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutozidului din unele preparate farmaceutice

Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș

Disciplina de farmacodinamie, Facultatea de farmacie
și Institutul de hematologie, București

REZUMAT

S-a cercetat biodisponibilitatea rutozidului din unele preparate farmaceutice administrate oral la om prin dozarea sanguină a flavonei, ca și prin testarea efectului terapeutic. Formele farmaceutice au fost: capsule, comprimate, comprimate retard cu substanță activă insolubilă în apă sau cu substanță solubilă.

Rezultatele cercetărilor dovedesc o netă superioritate în absorbția digestivă, ca și în ceea ce privește intensitatea efectului terapeutic al rutozidului solubil în apă, administrat sub formă de capsule gelatinoase și sub formă de comprimate retard (cu rețea de polietilenă), în cantități de 0,200 g alături de 0,150 g acid ascorbic.

Rutozidum

Studiul biodisponibilității rutozidului (5, 7, 3'-tetrahidroxiflavanol-3-ramnoglicozid) din diferite preparate farmaceutice vine în sprijinul problemelor ridicate de terapia orală cu acest produs, cu eficacitate în fragilitatea capilară (purpură), hemoragii digestive sau retiniene, glaucom, boli infecțioase însoțite de creșterea permeabilității capilare.

Cercetările de față reprezintă o continuare a studiului biodisponibilității rutozidului la animalele de laborator (șobolani, iepuri), atât prin testarea efectului terapeutic la diferiți timpi de la administrarea orală, cât și prin dozarea sanguină.

Biodisponibilitatea la om a fost urmărită, prin ambele procedee amintite, pentru următoarele forme farmaceutice :

- rutozid insolubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,200 g substanță activă ;
- rutozid insolubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,120 g substanță activă ;
- rutozid insolubil în apă — comprimate Tarosin cu 0,020 g substanță activă și 0,050 g acid ascorbic ;
- rutozid insolubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,060 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic ;
- rutozid solubil în apă — capsule gelatinoase cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic ;

- rutozid insolubil în apă — comprimate *retard* (formula I) cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic ;
- rutozid insolubil în apă — comprimate *retard* (formula II) cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic ;
- rutozid solubil în apă — comprimate *retard* (formula II) cu 0,200 g substanță activă și 0,150 g acid ascorbic.

Comprimatele *retard* formula I au în compoziție, în afară de substanțele active amintite, și amidon, acid stearic, Tegin P., Tegin 90, ceară. Comprimatele după formula II, pe lângă substanțele active amintite, conțin și polietilenă, gel de alcool polivinilic.

METODA DE LUCRU

I. Determinarea biodisponibilității rutozidului prin dozarea sanguină.

Metoda constă în extragerea flavonozidelor din ser cu alcool metilic și dozarea spectrofotometrică după fixarea lor într-o reacție de culoare.

S-a procedat inițial la stabilirea curbei etalon cu trecerea unei soluții de rutozid de concentrații cunoscute prin tehnica de lucru, folosind serul de iepure.

Dozele administrate au fost unice. Sîngele s-a recoltat la 30, 60, 120 min. după administrare, într-un volum cuprins între 3 și 5 ml. După centrifugare la 3 000 rotații/min., timp de 10 min., serul a fost decantat și măsurat exact. Precipitarea proteinelor s-a făcut cu alcool metilic, care a realizat în același timp și extracția rutozidului foarte solubil în acest solvent. După evaporarea la sec. reziduul a fost spălat cu acetonă și eter și tratat cu 0,6 ml triclorură de aluminiu soluție apoasă 2,5% și 1 ml acetat de sodiu, soluție apoasă 10%. Soluția rezultată s-a filtrat prin hîrtie de filtru și s-a citit după 45 min. la spectrofotometru la o lungime de undă de 480 nm în cuve de sticlă de 1 cm.

II. Determinarea biodisponibilității rutozidului prin dozarea efectului terapeutic.

Efectul terapeutic a fost determinat cu ajutorul testului Rumpel-Leed (1, 2, 3). Persoanele supuse experimentării au fost alese cu o fragilitate capilară evidentă, de vîrste cuprinse între 23 și 27 de ani. Testările s-au făcut inițial și după administrarea în doză unică a formelor farmaceutice conținînd rutozid, la diferiți timpi : 60, 90, 120, 150, 180, 240 min.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Determinarea biodisponibilității prin dozare sanguină.

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I și figura 1.

Concentrații sanguine mari apar în primele 30 de min. după administrarea rutozidului în concentrații mari, de 0,200 g, în capsule gelatinoase, ca și în concentrații mai mici, dar în asociere cu acid ascorbic. Aceasta dovedește o favorizare a absorbției digestive a rutozidului cînd este prezentă vitamina C. Concentrații sanguine mai mici se ating cu preparatul Tarosin, care conține în cele 3 comprimate administrate în doză unică 0,060 g rutozid. Pentru aceste preparate, în următorii timpi de la administrare, concentrațiile încep să scadă progresiv, ajungînd la 2 ore la valori foarte mici. Atunci cînd rutozidul este administrat în capsule gelatinoase, absorbția digestivă este mai înlesnită în comparație cu com-

**Determinarea concentrației sanguine a rutozidului la om din diferite forme farmaceutice
(în $\mu\text{g/ml}$ ser)**

Forma farmaceutică administrată în doză unică	Timp de testare după administrare orală (în min.)		
	30	60	120
Rutozid insolubil — capsule a 0,200 g (media a 4 determinări)	16,15	8,34	5,64
Rutoid insolubil — capsule 0,060 g R + 0,150 g vit. C (media a 9 determinări)	12,66	9,08	7,9
Rutozid — Tarosin—3 comprimate 0,060 g R + 0,150 g Vit. C (media a 3 determinări)	10	7,3	4,7
Rutozid solubil — capsule 0,200 g R + 0,150 g Vit. C (media a 3 determinări)		20,3	
Rutozid insolubil — comprimate <i>retard</i> — formula I (media a 4 determinări)	5,4	5,4	5,8
Rutozid insolubil — comprimate <i>retard</i> — formula II (media a 4 determinări)	2,55	14,6	18,9
Rutozid solubil — comprimate <i>retard</i> — formula II	23 la 24 ore		

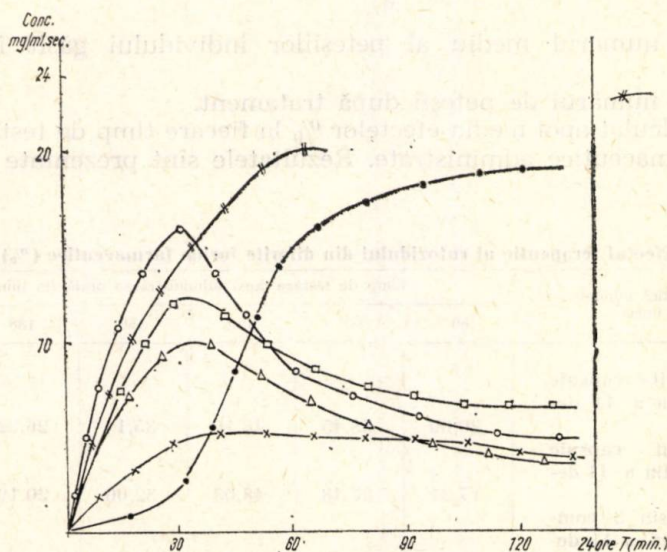


Fig. 1. — Determinarea concentrației sanguine a rutozidului la om din diferite forme farmaceutice.

Legendă :

- — rutozid insolubil, capsule a 0,200 g
- — rutozid insolubil, capsule a 0,060 g + 0,150 g vitamina C
- △ — rutozid insolubil, comprimate Tarosin (3 comprimate a 0,060 g R + 0,150 g vit. C).
- // — rutozid solubil, capsule a 0,200 g + 0,150 g vitamina C
- x — rutozid insolubil, comprimate *retard* (formula I).
- — rutozid insolubil, comprimate *retard* (formula II).
- * — rutozid solubil, comprimate *retard* (formula II).

primatele de Tarosin. Formele *retard* formula I au determinat concentrații sanguine constante, dar de foarte mică valoare, ceea ce a dovedit că tehnica de preparare nu reușește să realizeze o formă capabilă să

pună în libertate toată substanța activă incorporată. În schimb, în cazul formulei II s-au realizat concentrații sanguine treptate și de valori mari.

În urma testărilor făcute pe animale de laborator, ca și în urma experimentărilor *in vitro* (traversarea prin membranele biologice artificiale) — ce au dovedit o netă superioritate în absorbția digestivă, ca și în intensitatea efectului terapeutic — s-a înlocuit rutozidul insolubil preparat de Uzina de medicamente București cu rutozid solubil în apă, sintetizat la Iași. Ca urmare a rezultatelor pozitive cu rutozidul solubil, s-au preparat capsule gelatinoase și comprimate *retard* formula II. Acestea au dat concentrații sanguine mari, într-o oră de la administrare pentru capsule, iar pentru comprimatele *retard*, administrate câte 2 în 24 de ore în continuarea capsulelor, concentrațiile sanguine se mențin la valori ridicate.

II. Determinarea biodisponibilității rutozidului prin dozarea efectului terapeutic.

Efectul terapeutic constatat a fost exprimat în procente pentru fiecare individ intrat în experiență, după formula :

$$Ef\% = \frac{M_i - (NP)_i}{M_i} \times 100, \text{ în care:}$$

M_i = numărul mediu al peteșilor individului găsit înainte de tratament

NP_i = numărul de peteșii după tratament.

S-a calculat apoi media efectelor % la fiecare timp de testare pentru formele farmaceutice administrate. Rezultatele sînt prezentate în tabelul II și fig. 2.

Tabelul II

Efectul terapeutic al rutozidului din diferite forme farmaceutice (%)

Forma farmaceutică administrată în doză unică	Timp de testare după administrarea orală (în minute)					
	60	90	120	150	180	240
Rutozid insolubil — capsule 0,200 g (media a 11 de- terminări)	20,09	38,45	48,16	35,1	26,32	10,17
Rutozid insolubil — capsule 0,120 g (media a 11 de- terminări)	17,31	37,48	48,03	32,06	20,19	4,09
Rutozid — Tarosin 3 com- primate (media a 11 de- terminări)	31,75	23,51	16,31	10,36	2,86	
Rutozid insolubil — capsule 0,060 g R + 0,150 g Vit. C (media a 10 determi- nări)	28,95	55,79	48,81	34,06	21,86	11,37
Rutozid solubil — capsule 0,200 g R + 0,150 g Vit. C (media a 6 determinări)	100					
Rutozid insolubil, compri- mate <i>retard</i> — formula I (media a 2 determinări)	0	20		30		48
Rutozid insolubil, compri- mate <i>retard</i> — formula II (media a 2 determinări)	0	33		52,5		70
Rutozid solubil, compri- mate <i>retard</i> — formula II (media a 6 determinări) 2 comprimate în 24 ore	100	(la 24 ore)		100	(la 48 ore)	

Pentru capsulele gelatinoase ce conțin rutozid, fie în cantitate mare (0,200 g), fie în cantitate mică (0,120 g), efectul terapeutic atinge valoarea maximă, 48%, la 2 ore de la administrare, coborînd după 4 ore la un efect slab de 10% sau sub 10%. Aceasta dovedește, din nou, că substanța are o absorbție digestivă limitată. În cazul comprimatelor de Tarosin, efectul mare apare foarte repede (la 30 min.), dar nu durează

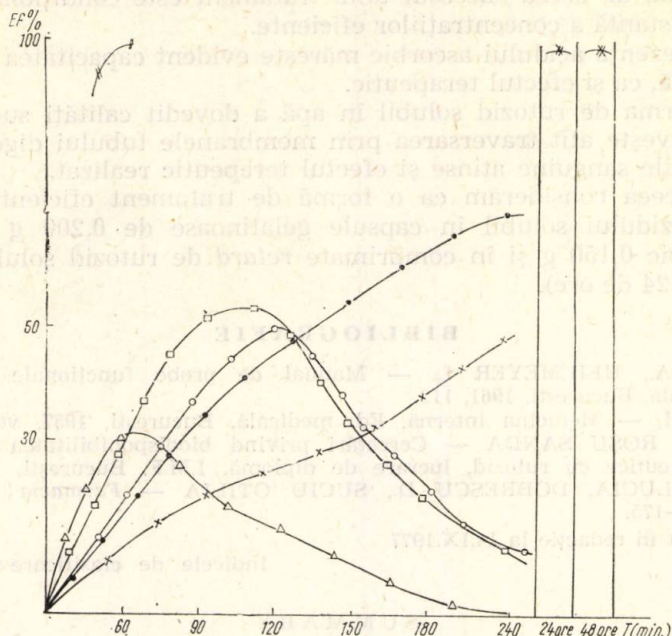


Fig. 2. — Efectul terapeutic al rutozidului din diferite forme farmaceutice

- — rutozid insolubil, capsule a 0,200 g
- — rutozid insolubil, capsule a 0,060 g + 0,15 g vit. C
- △ — rutozid insolubil, comprimate Tarosin (3 comprimate a 0,060 g R + 0,150 g vit. C).
- // — rutozid solubil, capsule a 0,200 g + 0,150 g vit. C
- x — rutozid insolubil, comprimate *retard* (formula I).
- — rutozid insolubil, comprimate *retard* (formula II).
- * — rutozid solubil, comprimate *retard* (formula II).

decît 3 ore și este de intensitate medie. Condiționarea componentelor existente în 3 comprimate de Tarosin, în capsule, face ca cedarea substanței active să se facă mai bine. Efectul terapeutic atinge din primii timpi valori mari de 30%, intensitatea maximă este la 2 ore și durează cu valori bune chiar pînă la 4 ore. Introducerea rutozidului în cantități mai mari (0,200 g), alături de acidul ascorbic, în capsule gelatinoase și înlocuirea formei insolubile cu cea solubilă au determinat superioritatea atît în ceea ce privește absorbția digestivă (efectul apare maxim în primele 30 de min. de la administrare), cît și creșterea ca intensitate a efectului terapeutic (efect 100%). Formele *retard* și-au dovedit calitatea de preparate cu acțiune prelungită, cu superioritate formula II. Rezultate de calitate superioară se obțin cu preparate *retard* ce conțin rutozid solubil în doză de 2 comprimate/24 de ore, după doza de atac — rutozid solubil administrat sub formă de capsule — efectul de 100% menținîndu-se timp de 24 de ore și în continuarea tratamentului.

CONCLUZII

1. Absorbția gastrică a rutozidului natural este limitată.
2. Concentrații sanguine foarte mici au un efect terapeutic mare, ceea ce dovedește că substanța este foarte activă.
3. Substanța nu se menține prea mult în organism, fiind repede metabolizată, de aceea succesul unui tratament este condiționat de menținerea constantă a concentrațiilor eficiente.
4. Prezența acidului ascorbic mărește evident capacitatea de absorbție digestivă, ca și efectul terapeutic.
5. Forma de rutozid solubil în apă a dovedit calități superioare în ceea ce privește atât traversarea prin membranele tubului digestiv, cât și concentrațiile sanguine atinse și efectul terapeutic realizat.

De aceea considerăm ca o formă de tratament eficientă condiționarea rutozidului solubil în capsule gelatinoase de 0,200 g alături de acid ascorbic 0,150 g și în comprimate *retard* de rutozid solubil (2 comprimate în 24 de ore).

BIBLIOGRAFIE

1. GITTER A., HEILMEYER L. — Manual de probe funcționale clinice, Ed. medicală, București, 1961, 112.
2. LUPU GH. — Medicina internă, Ed. medicală, București, 1957, vol. V, p. 22.
3. IACOBAS ROȘU SANDA — Cercetări privind biodisponibilitatea unor forme farmaceutice cu rutozid, lucrare de diplomă, I.M.F. București, 1976.
4. MURGU LUCIA, DOBRESCU D., SUCIU OTILIA — *Farmacia (Buc.)*, 1976, 3, 173—175.

Articol intrat în redacție la 14.IX.1977

Indicele de clasificare : 615.717—06

SUMMARY

Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș — STUDY OF THE BIODISPOSABILITY IN MAN OF RUTOZIDE FROM SOME PHARMACEUTICAL PRODUCTS

The biodisposability of rutozide from various pharmaceutical products, administered by oral route, was determined by measuring flavone blood levels and by testing the therapeutical effect. The pharmaceutical forms used were: capsules, tablets, tablets *à retard* with the active substance not soluble or soluble in water.

The results proved the net superiority, as regards digestive absorption and the intensity of the therapeutical effect, of water-soluble rutozide administered in gelatin capsules or tablets *à retard*, with polyethylene lattice, in 0.200 g amounts per 0.150 g ascorbic acid.

РЕЗЮМЕ

Лучия Мургу, Д. Добреску, С. Андронеску, Санда Якобаи — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАПАСОВ РУТОЗИДА СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Авторы исследовали биологические запасы рutoзида, содержащегося в некоторых перорально назначаемых человеку аптечных препаратах пользуясь количественными определениями флавонов в крови, а также путем тестирования терапевтического эффекта. Аптечными формами были: капсулы, таблетки, таблетки замедленного действия, содержащие активное водонерастворимые или нерастворимые препараты.

Результаты исследования указали на выраженное превосходство пищеварительного всасывания, а также интенсивность лечебного эффекта водорастворимого рutoзида, назначаемого в форме желатиновых капсул или же в форме таблеток замедленного действия (в полиэтиленовой крышке) — в количестве 0,200 г вместе с 0,150 г аскорбиновой кислоты.

Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire Nota II. Cercetarea hormonilor estrogeni

Petra Ban, Teodora Stanciu

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

3-a aplicat metoda cromatografiei în strat subțire standardizată de noi la studiul stabilității hormonilor estrogeni.

Se redau studiile cromatografice efectuate asupra acestor hormoni. Rezultatele cercetărilor confirmă și în cazul acestor hormoni corelația ce există între structura chimică a acestora și comportarea lor cromatografică.

Cromatografie

Hormoni steroizi

Majoritatea hormonilor steroizi folosiți în terapeutică se realizează pe cale de sinteză și semisinteză și sînt de multe ori mai activi decît hormonii naturali.

Prin aceste metode se obțin hormonii estrogeni : estradiolul și produșii lui de metabolizare, estrona și estriolul.

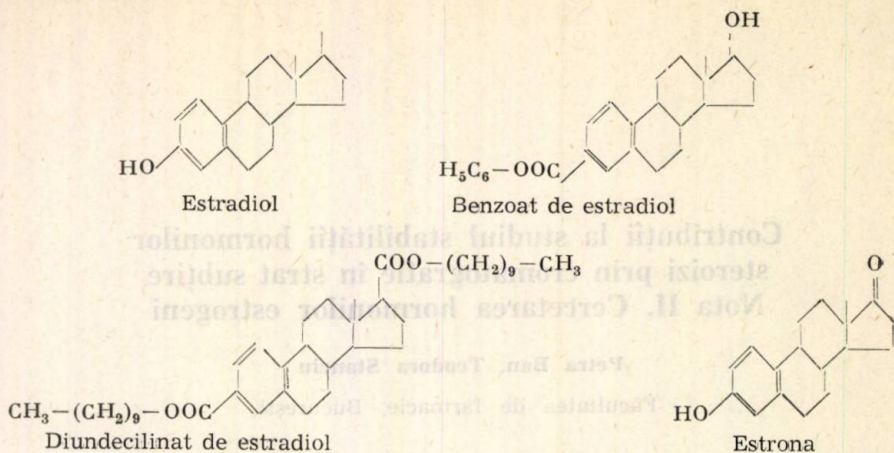
Estradiolul are o activitate estrogenă de circa 8 ori mai mare decît a estronei. Industria noastră de medicamente îl livrează fie ca atare, fie ca esteri ai estradiolului cu acizii benzoic, undecilenic, sub formă de soluții injectabile uleioase.

În scopul stabilirii metodologiei de control calitativ și cantitativ am recurs la cromatografie în strat subțire (3, 4, 5) din cauza sensibilității și selectivității ei, care permite separarea și identificarea unor compuși cu structuri chimice foarte apropiate, de exemplu, diferențierea formelor „cis” de formele „trans” prin migrarea acestora la valori R_f diferite. Acest lucru este valabil și pentru epimerii 17-alfa și betaestradiolului. Importanța acestui fapt este foarte mare, deoarece 17-betaepimerul are o activitate mai mare decît 17-alfaestradiolul.

Din aceste motive, am aplicat cromatografia în strat subțire cercetării hormonilor steroizi estrogeni (1, 2, 6, 7, 8).

DATE EXPERIMENTALE

Formule chimice :



Soluțiile cercetate

1. Soluție 0,10 g⁰/₀ estradiol (substanță etalon) în cloroform.
2. Soluție 0,10 g⁰/₀ benzoat de estradiol (substanță etalon) în acetonă și cloroform.
3. Soluții 0,10 g⁰/₀ diundecilinat de estradiol (substanță etalon) în cloroform.

4. Soluție 0,10 g⁰/₀ estronă (substanță etalon) în cloroform.

Din cele patru soluții s-au pipetat la start spoturi de 0,1 ml soluție de cercetat, conținând 100 μg substanță activă.

Sisteme de eluenți. Acestea sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Sisteme de eluenți folosite în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenți ce alcătuiesc sistemul respectiv	Proporția
I	Cloroform	
II	Cloroform : acetat de etil	80 : 20
III	Cloroform : acetonă	90 : 10
IV	Cloroform : acetonă	80 : 20
V	Ciclohexan : cloroform : acid acetic glacial	70 : 20 : 10
VI	Clorură de metilen : acetonă	80 : 20
VII	Cloroform : acid acetic glacial	90 : 10
VIII	Clorură de metilen : acid acetic glacial	90 : 10
IX	Clorură de metilen : acetonă	25 : 5
X	Ciclohexan : acetat de etil : apă	25 : 75 : 1
XI	Clorură de metilen : acid acetic glacial : acetonă : ciclohexan : cloroform	80 : 25 5 : 80 : 10
XII	Izooctan (pur) : metanol 99%	50 : 50

REVELATORI

Pentru toate substanțele cercetate am folosit, cu foarte bune rezultate, ca revelator 0,10 g⁰/₀ vanilină în acid sulfuric concentrat. Cromatoplăcile pulverizate cu revelator au fost menținute în etuvă la 110° timp de 10 min.

S-au obținut spoturi bine conturate, colorate ; violaceu — spoturile de estradiol și estronă ; galben portocaliu — cele de benzoat și diundecilinat de estradiol.

Valorile R_f sînt redată în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Eluent	Hormoni estrogeni		Valori	
		Estrona	Estradiol	Estradiol benzoat	Estradiol diundecilinat
1	I	0,12	0,05	—	—
2	II	0,55	0,33	0,44	0,40
3	III	0,55	0,33	0,43	0,40
4	IV	0,65	0,45	0,55	0,57
5	V	0,68	0,41	0,88	0,65
6	VI	0,66	0,40	0,80	0,77
7	VII	0,69	0,76	0,80	0,80
8	VIII	0,70	0,76	0,80	0,80
9	IX	0,70	0,60	—	—
10	X	0,60	0,55	—	—

În fotografiile de mai jos sînt redată comportările cromatografice a celor 4 hormoni estrogeni cercetați cromatografic (fig. 1, 2, 3, 4).

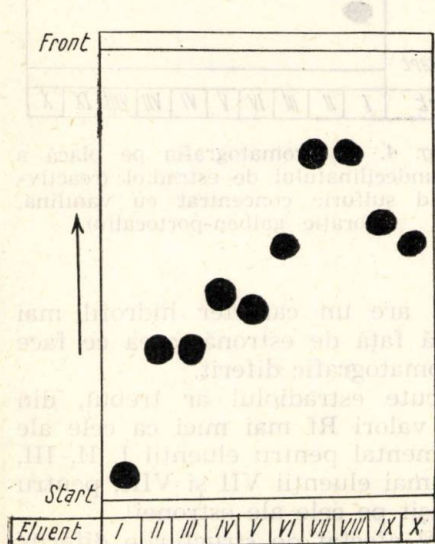


Fig. 1. — Cromatografia pe placă a estronei (revelator — acid sulfuric concentrat cu vanilină 110°C, timp de 5 min., colorație violetă).

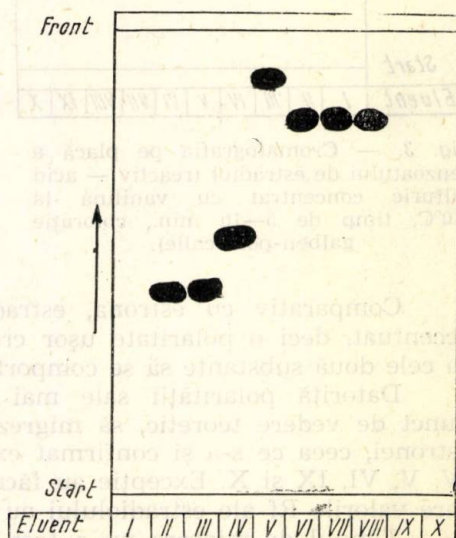


Fig. 2. — Cromatografia pe placă a estradiolului (reactiv — acid sulfuric concentrat cu vanilină la 110°C timp de 5—10 min., colorație violacee).

Interpretarea valorilor R_f redată în tabelul II se poate face numai ținînd seama de structura chimică a substanțelor studiate.

Estrona are grefat pe nucleul steroidic la C₃ un OH-fenolic care posedă proprietăți mult mai slabe decît OH-alcoolic ; de aceea, estrona este cel mai hidrofob steroid. Această hidrofobie explică caracterul polar slab al estronei și, în consecință, viteza de migrare crescută a sa, în eluenții cercetați, excepție făcînd eluentul I, în care valoarea R_f atinsă

este de numai 0,12, comparativ cu cea mai mare valoare Rf (0,70) realizată de estronă la migrarea sa în eluentul VIII și IX.

Estradiolul are grefate pe nucleul steroidic două grupări OH : la C₃ un OH-fenolic — ca și estrona — care-i imprimă un caracter hidrofob, iar la C₁₇, un OH-alcoolic, în plus față de estronă, care-i imprimă caracterul hidrofil.

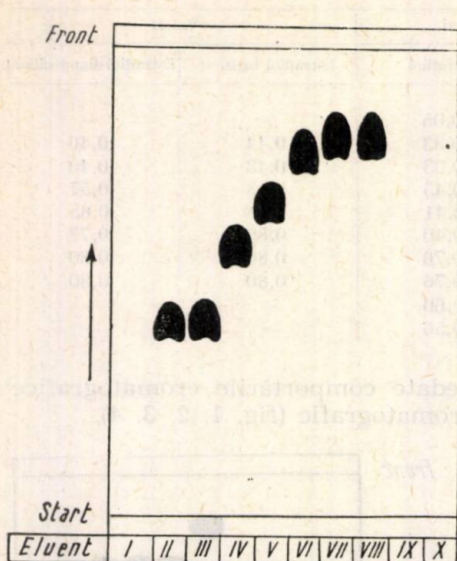


Fig. 3. — Cromatografia pe placă a benzoatului de estradiol (reactiv — acid sulfuric concentrat cu vanilină la 110°C, timp de 5—10 min., colorație galben-portocalie).

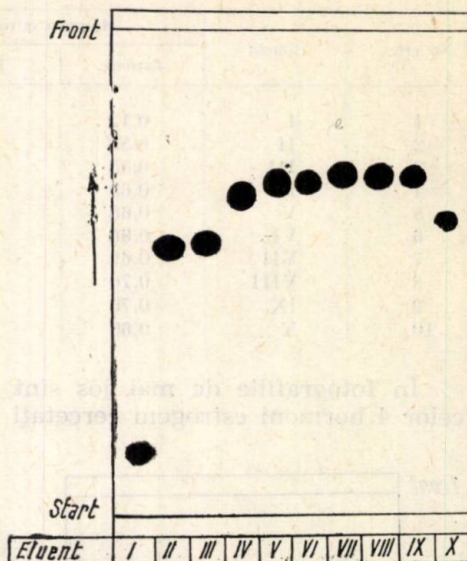


Fig. 4. — Cromatografia pe placă a diundecilinatului de estradiol (reactiv — acid sulfuric concentrat cu vanilina, colorație galben-portocaliu).

Comparativ cu estrona, estradiolul are un caracter hidrofil mai accentuat, deci o polaritate ușor crescută față de estronă, ceea ce face ca cele două substanțe să se comporte cromatografic diferit.

Datorită polarității sale mai crescute estradiolul ar trebui, din punct de vedere teoretic, să migreze la valori Rf mai mici ca cele ale estronei, ceea ce s-a și confirmat experimental pentru eluenții I, II, III, IV, V, VI, IX și X. Excepție au făcut numai eluenții VII și VIII, pentru care valorile Rf ale estradiolului au depășit pe cele ale estronei.

Timpul de migrare nu a fost vizibil afectat de structurile diferite ale celor doi hormoni.

Esterificarea hidrogenului funcției OH de la C₃ a estradiolului aduce modificări atât în acțiunea terapeutică a acestuia, pe care o prelungește, cât și în comportarea sa cromatografică.

În consecință, funcția ester este mai puțin polară decât funcția OH, respectiv esterii estradiolului ; benzoatul și diundecilinatul vor migra la valori Rf mai mari. Aceasta explică de ce valorile Rf ale diundecilinatului de estradiol sînt superioare benzoatului.

Întrucît conservarea medicamentului reprezintă un parametru deosebit de important în industria de medicamente am urmărit comportarea acestor hormoni timp de 3 ani.

Determinările au fost efectuate din 6 în 6 luni.

Eluentul a fost ales pentru fiecare substanță cercetată la valoarea R_f cea mai mare. Valoarea R_f, forma și colorația spoturilor obținute în intervalele de timp menționate mai sus au demonstrat că nu apar modificări vizibile nici în conținutul în substanță activă al spoturilor, nici în ceea ce privește valorile R_f la care au migrat hormonii cercetați.

Prin urmare, substanțele menționate s-au dovedit, în condițiile de lucru arătate, stabile timp de 3 ani, cât au fost urmărite de noi.

CONCLUZII

Pentru studiul stabilității hormonilor estrogeni am aplicat metoda cromatografiei în strat subțire standardizată de noi.

În urma rezultatelor obținute am ajuns la concluzia că și în cazul acestor hormoni există o corelație între structura lor chimică și comportarea cromatografică.

Pentru determinarea stabilității hormonilor estrogeni am urmărit timp de 3 ani comportarea lor cromatografică, determinările efectuându-se din 6 în 6 luni. Substanțele analizate s-au dovedit a fi stabile timp de 3 ani.

BIBLIOGRAFIE

1. ARSENAULT G. P. — *J. Chromatography*, 21, 155—157, 1966.
2. BRIEVA A., MARTINEZ S. — *An. Acad. Farm. (Madr.)*, 1969, 35, 2, 259—269.
3. BURROWS H., HARNING E. S. — *Oestrogens and neoplasia*, Oxford, 1962.
4. CAVINA G., MORETTI G. — *J. Chromatograph.*, 1970, 47, 2, 186—191.
5. BAN PETRA, STANCIU TEODORA — *Farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 3.
6. TALAT M., WILLIAMS K. I. — *Steroids*, 1968, 12, 167—170.
7. TEODORA STANCIU — *Farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 1.
8. TERNIUS L. — *J. Chromatograph.*, 1970, 48, 3, 560—562.

Articol intrat în redacție la 4.V.1978

Indicele de clasificare : 615.361.651:545.844

SUMMARY

Petra Ban, Teodora Stanciu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE STABILITY OF STEROID HORMONES BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY. NOTE II. INVESTIGATION OF OESTROGEN HORMONES

Thin layer chromatography, standardized by the authors, was used for studying the stability of oestrogen hormones.

The results obtained confirm, also with these hormones, the correlation that exists between the chemical structure of oestrogens and their chromatographic behaviour.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Теодора Станчу — К ВОПРОСУ СТАБИЛЬНОСТИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ИССЛЕДОВАННЫХ ПРИ ПОМОЩИ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭСТРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ.

Авторы применяли тонкослойный хроматографический метод, стандартизированный ими для изучения стабильности эстрогенных гормонов.

Излагаются хроматографические исследования, осуществленные для изучения этих гормонов, причем результаты подтвердили также и в отношении этих гормонов корреляцию, существующую между их химической структурой и между наблюдающейся картиной хроматографической реакции.

REFERATE

REZULTATE ALE CERCETĂRII DIN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ ELVEȚIANĂ **Jean Druey** Pharma Information, Bâle, 1973, p. 78

Sînt prezentate cîteva succese importante ale industriei farmaceutice elvețiene și căile care au condus la acestea.

Cercetările au fost îndreptate către industria chimică în general și către cea farmaceutică în special, urmărindu-se principalele grupe de medicamente într-o viziune nouă. Se menționează și cîteva aparate noi medicale și de diagnosticare ale firmelor „Ciba-Geigy“, „Roche“ și „Sandoz“, impuse de către necesitățile clinice.

Investigațiile au avut un caracter multidisciplinar, intensiv și de sinteză.

În ceea ce privește medicamentele, sînt menționate principalele clase de compuși în care s-au obținut realizări semnificative de către cercetători din Elveția. Se subliniază intervenția statului, care a impus norme riguroase producției de medicamente. Este amintită și problema esențială a cunoașterii efectelor secundare ale medicamentelor, ca și dificultatea administrării lor în deplină securitate. De asemenea, este scoasă în evidență importanța crescîndă a stadiului formulelor de preparate prin prisma biofarmaciei.

V. Stănescu

DETERMINAREA INHA-17 ÎN MATERIALE BIOLOGICE, **A. F. Fartushnyi**, Farmatsiya (Mosk.), 1973, 5, 56—59

Preparatul tuberculostatic INHA-17 (p-acetamidobenzaldehidizonicotinoilhidrazona) are o largă utilizare în prac-

tica medicală, putînd duce uneori la intoxicații grave, fapt ce impune evidențierea lui în materiale biologice.

Pe baza însușirilor fizicochimice ale INHA-17, autorul propune următoarele reacții de identificare a preparatului din pulberi și tablete:

— Cu 2,4-dinitrofenilhidrazina în mediu de NaOH 30% și etanol 96° formează o culoare roșie-vișinie. Sensibilitatea reacției: 20 mcg. Alți derivați ai acidului izonicotinic nu dau culoare.

— Cu codeina, în prezența acidului sulfuric concentrația apare după 5—10 minute o culoare oranj sau roșie-oranj. Sensibilitatea reacției: 30 mcg. În aceleași condiții, alți derivați ai acidului izonicotinic dau următoarele culori: Metazid-albastru, Larusan — cafeniu (maron), Saluzid — roz, Ftivazid — verde.

— Cu o soluție alcoolică de mentol 2% în mediu de acid sulfuric concentrat apare după 15 minute o culoare roșie-maronie. Sensibilitatea reacției: 30 mcg. În aceleași condiții: Metazid — roz, Saluzid — roz, Larusan — maroniu, Ftivazid — zmeuriu.

— Cu o soluție de alfa-naftol 1% în NaOH 0,5% apare o culoare roșie-oranj. Sensibilitatea: 10 mcg.

— Sub formă de pulbere uscată în lumină UV, INHA-17 prezintă o fluorescență galben-oranj, ce trece în galben-verzui după expunere la vapori de brom.

Determinarea cantitativă utilizează reacția cu 2,4-dinitro-fenilhidrazină.

Pentru extragerea INHA-17 din produse biologice, autorul indică utilizarea cloroformului la pH=6—7, în prezența unei soluții saturate de sulfat de amoniu. Extractul cloroformic poate fi utilizat pentru efectuarea reacțiilor de identificare enumerate mai sus.

Dr. Gh. Dănilă

Disciplina de toxicologie I.M.F. Iași

Cercetări privind acțiunea flavonelor izolate din florile de *Robinia pseudacacia* L. asupra permeabilității capilare la animal

Elena Cristea, Doina Albulescu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie,
București

REZUMAT

S-a cercetat acțiunea flavonelor izolate din florile de *Robinia pseudacacia* L. (salcâm), din familia leguminoase, asupra permeabilității capilarelor din peritoneu la șoarece și asupra permeabilității capilarelor din tegument la șobolan.

Comparativ cu rutozidul, flavonele studiate produc, la doze egale efecte apropiate de substanța etalon, dar de intensitate ceva mai redusă. Fiind obținute dintr-un deșeu, avînd un preț foarte scăzut, aceste flavone sînt demne de atenția și interesul terapeuticienilor.

Flavone

Pe linia valorificării superioare a produselor vegetale se înscriu și cercetările efectuate asupra florilor de *Robinia pseudacacia* L. (salcâm), din familia leguminoase (1, 2). S-a stabilit compoziția chimică a acestor flori și s-au extras flavonele, printr-un procedeu ieftin și ușor de aplicat, cu un randament de 0,14 g total flavoane la 100 g produs uscat.

Prezentăm în continuare studiile efectuate paralel cu rutozidul pentru a preciza efectul farmacodinamic al acestor flavone.

MATERIAL ȘI METODE

S-au folosit flavonele izolate din florile de *Robinia pseudacacia* L. și rutozidul pur, dizolvate în apă în prezența unei cantități minime de NaOH 0,1 N și neutralizate cu HCl 0,1 N la pH = 7,5.

S-au aplicat două modele experimentale pentru stabilirea acțiunii asupra permeabilității capilare pe care le prezentăm în continuare.

1. Testul privind acțiunea asupra permeabilității capilarelor din peritoneu la șoarece.

S-a utilizat metoda descrisă de Northover (cit. de 7), care constă în administrarea i.v. la fiecare animal de 0,2 ml soluție salină de albastru Evans 0,5⁰/₀. După 3 min. se injectează intraperitoneal 4 ml soluție salină de acid acetic 0,06⁰/₀ ca agent iritant nespecific. Animalele sînt lăsate apoi 15 min., după care sînt sacrificate și li se colectează lichidul peritoneal deschizînd cu atenție peretele abdominal.

Se centrifughează lichidul la 3 000 turații/min. timp de 5 min. și se determină extincția la 615 nm folosind cuve de 1 cm la un spectrofotometru VSU-2P, martor fiind soluția de clorură de sodiu 0,9‰.

Curba etalon s-a trasat pentru soluții de colorant de diferite concentrații în soluție salină, iar exprimările s-au făcut în $\mu\text{g/ml}$.

S-au luat în lucru 4 loturi de câte 7 șoareci, de ambele sexe, repartizați uniform după greutate, care au fost tratați cu o oră înaintea injectării colorantului în modul următor :

- lotul nr. 1 a primit soluția NaCl 0,9‰ în doză de 10 ml/kilocorp, oral ;
- lotul nr. 2 a primit rutozid în doză de 50 mg/kilocorp, oral ;
- lotul nr. 3 a primit rutozid în doză de 100 mg/kilocorp, oral ;
- lotul nr. 4 a primit flavonele din florile de salcîm în doză de 100 mg/kilocorp, oral.

2. Testul privind acțiunea asupra permeabilității capilarelor din tegument la șobolan.

S-au folosit 3 loturi de câte 6 șobolani albi, masculi, în greutate de 180—200 g, epilați pe unul din flancuri cu 24 de ore înainte de experimentare. Animalelor li s-a injectat i.p. soluție albastru de tripan 1‰ în doză de 25 ml/100 g greutate corporală. După 90 min. s-au tratat două loturi de șobolani cu rutozid și flavonele studiate în doză de 100 mg/kilocorp, oral. Al treilea lot s-a tratat cu soluție de NaCl 0,9‰ în doză de 10 ml/kilocorp, oral (4).

După 90 min., la fiecare animal s-a injectat în zona epilată, intradermic, 0,05 ml histamină soluție 1/10 000 și s-a cronometrat timpul necesar colorării în albastru a papulei histaminice.

S-a calculat valoarea medie a timpului necesar apariției colorantului în papulă la fiecare lot de animale și s-au făcut calculele statistice adecvate.

REZULTATE

1. Acțiunea asupra permeabilității capilarelor din peritoneu. Șoarecii martori au prezentat în lichidul peritoneal o cantitate medie de colorant de 6,50 $\mu\text{g/ml}$.

Animalele care au fost tratate cu flavonele extrase din florile de salcîm au avut o cantitate medie de colorant de 1,73 $\mu\text{g/ml}$, ceea ce reprezintă o scădere față de martori de 73,40‰ (tabelul I).

Rutozidul a protejat șoarecii în funcție de doză, scăzînd cantitatea de albastru Evans din lichidul peritoneal cu 62,30‰ și 77,50‰, respectiv la dozele de 50 și 100 mg/kilocorp. Din punct de vedere statistic, rezultatele sînt înalt semnificative, probabilitatea fiind mai mică de 0,001.

Pentru doze egale, de 100 mg/kilocorp între efectul rutozidului și cel al flavonelor studiate, nu apar diferențe prea mari în această testare.

2. Acțiunea asupra permeabilității capilarelor din tegument.

Șobolani martori au avut timpul mediu de apariție a colorantului în papula histaminică de 764 sec. Animalele tratate cu rutozid au prezentat o valoare medie a acestui tip de 1 270 sec., ceea ce față de martori este cu 79,30‰ mai mare (tabelul II).

Tratamentul cu flavonele din florile de *Robinia* a asigurat animalelor o protecție, dar aceasta este mai mică decît în cazul rutozidului. Timpul mediu de colorare a papulei histaminice fiind de 1 096 sec., creșterea față de martori este de numai 44,50‰.

Tabelul I

Acțiunea flavonelor din florile de *Robinia* și a rutozidului asupra permeabilității capilarelor din peritoneu, la șoarece

Cantitatea de albastru Evans ($\mu\text{g/ml}$) din lichidul peritoneal după tratament cu :

Sol. NaCl 0,9 %	Rutozid		Flavone din flori de salcîm (100 mg/kilocorp)
	50 mg/kilocorp	100 mg/kilocorp	
6,45	1,80	1,70	2,65
8,000	3,00	1,10	0,85
5,00	4,95	1,65	1,05
6,45	1,70	1,65	2,00
5,00	1,65	1,70	1,65
8,00	1,65	1,00	2,85
7,60			1,05
M = 6,50	M = 2,46	M = 1,46	M = 1,74
e $\pm$ 0,36	$\pm$ 0,54	$\pm$ 0,133	$\pm$ 0,33
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Tabelul II

Acțiunea flavonelor din florile de *Robinia* și a rutozidului asupra permeabilității capilarelor din tegument, la șobolan

Timpul de apariție a albastrului de Tripan (în secunde) în papula histaminică, după tratament cu :

Soluție NaCl 0,9%	Rutozid (100 mg/kilocorp)	Flavone din flori de salcîm (100 mg/kilocorp)
645	870	840
660	1 050	870
770	1 230	900
900	1 320	1 155
1 200	1 560	1 320
780	1 620	1 500
M = 764	M = 1 270	M = 1 096
e $\pm$ 88,3	e $\pm$ 118,2	e $\pm$ 111,34
	P < 0,001	0,05 < P < 0,02

DISCUȚII

Substanțele din clasa flavonelor și în special rutozidul intervin în procesele ce au rol în menținerea integrității cimentului intercelular din diferite țesuturi, între care și cel ce formează pereții capilarelor (3, 5, 6, 8), asigurînd o permeabilitate normală.

Tulburări de cele mai diferite origini pot declanșa modificări de permeabilitate a capilarelor, cu trecerea de lichide și substanțe în spațiile extravasculare.

Experimental și patologic se constată aceste tulburări la eliberarea de histamină, injectarea de histamină sau de substanțe histaminolibatoare sau de agenți iritanți nespecifici.

Utilizarea pretratamentelor cu rutozid sau cu flavonele din florile de salcîm a condus, la șoarece și șobolan, la ameliorări ale permeabilității capilarelor din diferite țesuturi. Mecanismul intim al acțiunii flavonelor este puțin cunoscut, se pare că ele ar interveni ca agenți chela-tori sau ca sisteme oxidoreducătoare cu rol protector asupra catecola-

minelor, inhibând oxidarea lor (6). După alți autori, flavonele ar putea interveni și în scăderea permeabilității capilarelor (6) printr-un proces vasoconstrictor local.

Rutozidul este cea mai folosită substanță din această clasă, dar sint căutate noi flavone, mai accesibile și mai ieftine.

Totalul flavonelor din florile de salcîm se extrage din produsul vegetal, rămas după epuizare cu solvenți pentru separarea uleiului esențial. Deci, pentru obținerea lor se folosește un deșeu. Chiar dacă rădămentul procesului extractiv nu este prea ridicat (1,4 g flavone din 1 000 g produs vegetal), dat fiind că se valorifică un reziduu, ele devin cu atît mai mult mai avantajoase.

Ca activitate farmacodinamică, flavonele extrase din florile de *Robinia* sînt destul de apropiate de substanța etalon în ceea ce privește acțiunea asupra permeabilității capilare la animal. Studii mai ample asupra lor, comparative cu rutozidul, vor confirma utilitatea acestor flavone.

CONCLUZII

1. Flavonele izolate din florile *Robinia pseudacacia* L. au o acțiune apropiată de cea a rutozidului asupra permeabilității capilarelor din peritoneu și tegument, la șoarece și respectiv la șobolan.

2. Ele ar putea să constituie o nouă sursă de medicamente cu acțiune asupra peretelui capilar.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBULESCU DOINA, PALADE M., DINUȚ M. — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1974, 20, 2, 218.
2. ALBULESCU DOINA, PALADE M., SAITOC-DRĂGAN FLOAREA — Contribuții la studiul chimic al florilor de salcîm indigen (*Robinia pseudacacia* L.), comunicare la U.S.S.M., Secția de farmacie, Filiala București, februarie 1976.
3. CUPARENCU B. și colab. — *Farmacologie pentru medici*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
4. DOBRESCU D. — *Caiet de lucrări practice de farmacodinamie*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.
5. DOBRESCU D. — *Farmacodinamie*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1970.
6. GOODMAN L., GILMAN A. — *The pharmacological basis of therapeutics*, Ed. Mc. Millon Co., Toronto, 1971.
7. GYIRES K., KNOLL J. — *Pharm. Pharmacol.*, 1975, 27, 5, 257.
8. STROESCU V. — *Farmacologie clinică*, Ed. medicală, București, 1972.

Articol intrat în redacție la 22.VII.1977.

Indicele de clasificare : 615.32 *Robinia Pseudacacia* L. : 547.814.5

SUMMARY

Elena Cristea, Doina Albulescu — INVESTIGATIONS CONCERNING THE ACTION OF FLAVONES ISOLATED FROM *ROBINIA PSEUDACACIA* L. FLOWERS ON CAPILLARY PERMEABILITY IN ANIMALS

Investigations were carried out on the action of flavones, isolated from *Robinia pseudacacia* L. flowers, on the permeability of peritoneal capillaries in the mouse and integument capillaries in the rat.

As compared to rutozide, the flavones studied produce in equal doses effects close to those of the standard substance, but of lesser intensity. These flavones being obtained from waste products are very cheap and are worth drawing the attention and interest of therapeutists.

Evaluarea biodisponibilității fenobarbitalului din comprimate

S. Leucuța, Lidia Popa, I. Schwartz, R. Pop, M. Kory, M. Arieșan, Letiția Popa,
S. Kory

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a evaluat biodisponibilitatea fenobarbitalului din mai multe variante de comprimate experimentale și industriale pe baza datelor concentrațiilor medicamentoase sanguine în funcție de timp, după administrarea unei doze unice la voluntari. Determinarea parametrilor biofarmaceutici s-a făcut conform ecuațiilor unui model farmacocinetic bicompartimental. S-au evidențiat așeșența apreciazabilă în absorbție, determinate de formula medicamentelor cercetate. Echivalența chimică a comprimatelor cu fenobarbital nu garantează și bioechivalența lor, atunci când există diferențe în formula medicamentelor.

Biofarmaceutică
Phenobarbitalum

Biodisponibilitatea reprezintă un criteriu de apreciere a calității medicamentelor după cantitatea de substanță medicamentoasă care ajunge în circulația sistemică din forma farmaceutică administrată, precum și după viteza cu care ea pătrunde în circulația generală. Existența, în numeroase cazuri, a unei relații directe între biodisponibilitate și eficiența terapeutică justifică cercetarea influenței factorilor fiziologici sau de formulare a medicamentului asupra biodisponibilității și, prin aceasta, asupra apariției, intensității și duratei efectului terapeutic (1).

Fenobarbitalul este o substanță medicamentoasă a cărei acțiune farmacodinamică este legată de concentrația sa plasmatică (2, 3). De aceea, studiul influenței factorilor de formulare asupra biodisponibilității este foarte important, putând servi la îmbunătățirea calității formelor sale farmaceutice.

În această lucrare s-a determinat biodisponibilitatea fenobarbitalului din diferite variante de comprimate, experimentale și industriale, într-un studiu efectuat pe voluntari, în vederea evaluării influenței formulării asupra absorbției fenobarbitalului din formele farmaceutice cercetate.

DATE EXPERIMENTALE

Formulările experimentale. S-au studiat patru variante de comprimate experimentale cu fenobarbital (în două formulări diferite), fenobarbital sodic și cu dispersia sodică a fenobarbitalului în zaharoză, obți-

nută prin metoda topirii (raport în greutate a componentilor 1 : 1) și o variantă reprezentând comprimate industriale Fenobarbital (Uzina de medicamente, București) (tabelul I).

Tabelul I

Formulările comprimatelor cu fenobarbital cercetate

Ingredient	Varianta				
	1 (g)	2 (g)	3 (g)	4 (g)	5 (g)
Fenobarbital	0,100	0,200*	0,110**	0,100	0,100
Amidon	0,100	0,100	0,090		0,150
Lactoză	—	—	—		0,050
Glicină	0,050	0,050	0,050		—
Sorbitol	—	—	—		0,005
Formaldehid caseină	—	—	0,100		—
Tween 80	0,005	—	0,005		—
Talc-stearat de magne- ziu (9 : 1)	0,005	—	—		—
Talc	—	0,010	0,005		0,006
Stearină	—	0,005	—		—
Alcool etilic	—	q.s.	—		—
Gelatină 4 %	q.s.	q.s.	q.s.		q.s.

* Fenobarbital dispersie solidă de zaharoză (1 : 1).

** Fenobarbital sodic ca atare.

Comprimatele s-au preparat prin amestecarea fenobarbitalului (particule cu diametrul sub 60 microni), a sării sale sodice sau a dispersiei sale solide în zaharoză cu excipienții, prin granularea pe cale umedă a amestecului lor cu o soluție de gelatină 4%, uscarea granulelor la 37°C timp de 24 de ore, sortarea granulelor la diametrul de 0,4 mm, adăugarea lubrifianților și comprimarea la o mașină cu un singur ponson. În fiecare formulare, doza unică de fenobarbital pe comprimat a fost de 100 mg.

Toate variantele de comprimate au corespuns testului de dezagregare prevăzut de Farmacopeea română, ed. a IX-a.

Protocolul determinărilor in vivo. La studiu au participat trei voluntari, cu vârsta cuprinsă între 31 și 35 de ani cu greutate corporală apropiată (cca 75 kg), fără afecțiuni gastrointestinale, hepatice, renale sau malformații. Fiecare voluntar a primit câte o doză unică din fiecare din formulele cercetate, intervalul între seriile de determinări fiind de trei săptămâni. Subiecții nu au mâncat 12 ore înaintea administrării dozelor și 4 ore după administrarea lor. Comprimatele s-au înghițit cu 100 ml apă. Experimentele au fost începute la ora 9 dimineața, subiecții fiind sub supraveghere medicală pe toată durata experimentului. Alimentația a fost asemănătoare.

Recoltarea probelor. Probele sanguine s-au prelevat din vena brațului (cîte 5 ml pentru fiecare probă) și s-au păstrat pe citrat trisodic. Recoltarea s-a făcut după următoarea schemă : de fiecare dată înaintea administrării dozei, la 5, 15, 30, 45, 60 min. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ore după administrarea intravenoasă și la 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 și 24 de ore după administrarea orală.

Dozarea fenobarbitalului din sînge. Determinarea cantitativă a fenobarbitalului din probele de sînge s-a făcut după o tehnică descrisă în literatură (4), constînd în extragerea sa cu cloroform și dozarea

spectrofotometrică în U.V. la 265 nm, printr-un procedeu diferențial, ținând seama de extincțiile diferite determinate de cele două trepte de disociere a barbituricului.

Tratarea matematică a datelor experimentale s-a făcut conform modelului farmacocinetic bicompartimentat, cu ajutorul unui calculator numeric Hewlett-Packard 9 820 A.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Determinarea biodisponibilității formulărilor selecționate s-a făcut pe baza constantelor farmacocinetice ale fenobarbitalului după administrarea sa intravenoasă rapidă, în doză unică de 200 mg. În acest scop s-a folosit soluția apoasă a fenobarbitalului preparată conform prevederilor Farmacopeei daneze (5). În fig. 1 este redată curba concentrației sanguine a fenobarbitalului în funcție de timp, în grafic semilogaritmice. Prelucrarea matematică a datelor concentrațiilor medicamentoase sanguine în funcție de timpul de la administrarea intravenoasă a evidențiat faptul că fenobarbitalul urmează o cinetică proprie unui model bicompartimentat, care poate fi redată prin ecuația (6) :

$$CAe^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}.$$

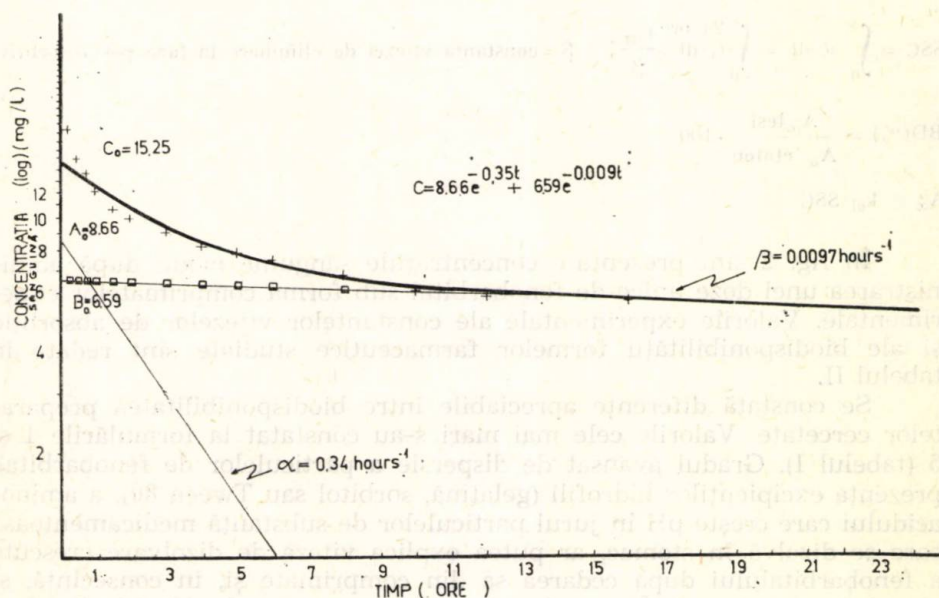


Fig. 1. — Curbele concentrațiilor sanguine medii ale fenobarbitalului în funcție de timp după administrarea unei doze unice, de 200 mg, intravenos, la voluntari (grafic semilogaritmice).

Constantele farmacocinetice calculate au servit la determinarea parametrilor biofarmaceutici care caracterizează biodisponibilitatea fenobarbitalului din comprimatele cercetate.

Eficiența absorbției fenobarbitalului din formulările cercetate s-a exprimat prin constanta vitezei de absorbție (k_a) a fenobarbitalului și

prin mărimea biodisponibilității (BD), pe baza datelor concentrațiilor medicamentoase în funcție de timpul trecut de la administrarea orală.

$$k_a = \frac{2,303}{t} \cdot \frac{A_\infty}{(A_\infty - A_t)}$$

în care A_t este cantitatea de fenobarbital absorbită la timpul t ; A_∞ este cantitatea totală absorbită.

$$A_t = C_t + k_{el} \int_0^t C \cdot dt + P_t$$

$$A = k_{el} \int_0^\infty C \cdot dt$$

în care C și P reprezintă concentrațiile sanguine ale fenobarbitalului la timpul t în compartimentul central, respectiv în compartimentul periferic și sînt date de ecuații proprii modelului bicompartimentat (6).

Biodisponibilitatea produselor farmaceutice cercetate s-a apreciat procentual față de forma farmaceutică cu biodisponibilitatea cea mai mare, luată ca etalon (100%), prin evaluarea suprafeței de sub curba concentrațiilor sanguine în funcție de timp (SSC), după o doză orală unică :

$$SSC = \int_0^\infty C \cdot dt = \int_0^{24 \text{ ore}} C \cdot dt + \frac{C_{24}}{\beta}; \quad \beta = \text{constanta vitezei de eliminare în faza postabsorbțivă}$$

$$BD(\%) = \frac{A_{\infty \text{ test}}}{A_{\infty \text{ etalon}}} \cdot 100$$

$$A_\infty = k_{el} \cdot SSC$$

În fig. 2 sînt prezentate concentrațiile sanguine medii după administrarea unei doze unice de fenobarbital sub forma comprimatelor experimentale. Valorile experimentale ale constantelor vitezelor de absorbție și ale biodisponibilității formelor farmaceutice studiate sînt redată în tabelul II.

Se constată diferențe apreciable între biodisponibilitatea preparatelor cercetate. Valorile cele mai mari s-au constatat la formulările 1 și 5 (tabelul I). Gradul avansat de dispersie a particulelor de fenobarbital, prezența excipienților hidrofilii (gelatină, sorbitol sau Tween 80), a aminoacidului care crește pH în jurul particulelor de substanță medicamentoasă care se dizolvă în stomac, ar putea explica viteza de dizolvare crescută a fenobarbitalului după cedarea sa din comprimate și, în consecință, și absorbția sa crescută. În cazul comprimatelor cu fenobarbital sodic, formularea nu a permis o cedare corespunzătoare; în literatură se menționează de asemenea dificultatea obținerii unor comprimate cu sarea sodică a fenobarbitalului care să aibe o disponibilitate satisfăcătoare (7). Între variantele studiate, comprimatele conținînd dispersia solidă a fenobarbitalului în zaharoză, precum și cele industriale au prezentat valori intermediare ale biodisponibilității.

În ceea ce privește constantele vitezelor de absorbție a fenobarbitalului din comprimatele cercetate, cea mai mare valoare s-a constatat la comprimatele cu fenobarbital sodic și la variantele experimentale

1 și 5, comprimatele industriale și cele cu dispersia solidă a fenobarbitalului în zaharoză avînd valori mai mici.

Rezultatele experimentale arată că diferențele în formularea unor comprimate echivalente chimic, deci care conțin aceeași cantitate de substanță medicamentoasă, chiar în același tip de formă farmaceutică, determină diferențe în viteza și mărimea absorbției substanței medicamentoase. Testul dezagregării nu este suficient în acest caz pentru apre-

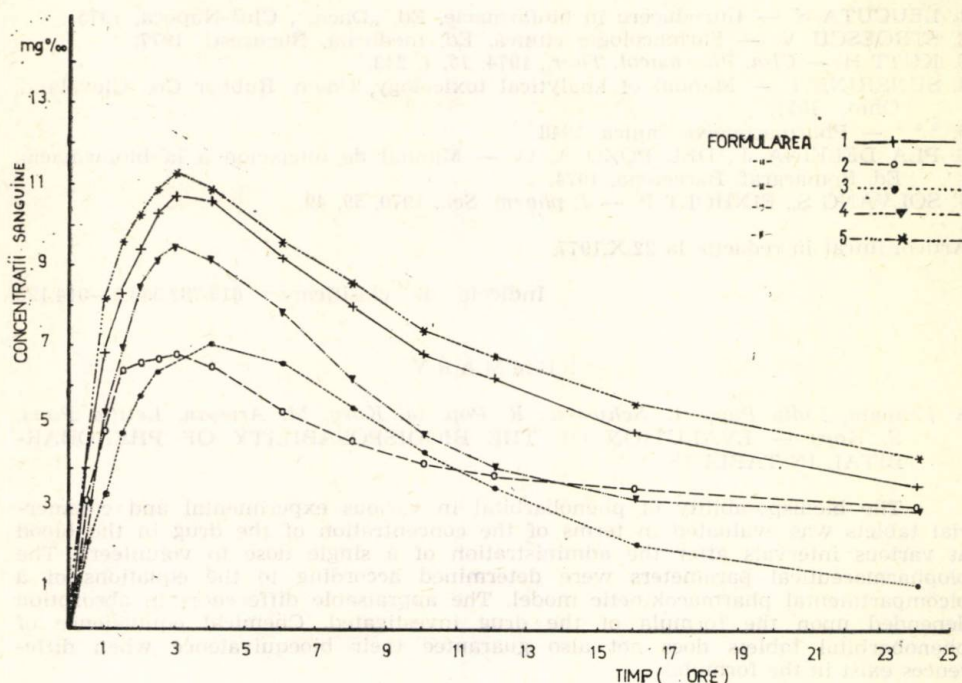


Fig. 2. — Curbele concentrațiilor sanguine medii ale fenobarbitalului în funcție de timp, după administrarea unei doze orale unice sub formă de comprimate, la voluntari.

Tabelul II

Parametrii biofarmaceutici ai fenobarbitalului din comprimatele experimentate

Formularia	Timpu de dezagregare (min.)	k_a (h^{-1})	A_{∞}	Biodisponibilitatea (%)
1	2,5	0,071	11,48	87
2	9,5	0,876	9,48	72
3	8,5	1,551	4,13	31
4	4,1	0,960	8,88	68
5	1,5	1,071	13,11	100

cierea cedării substanței medicamentoase, întrucît toate variantele cercetate au avut aceeași comportare în această privință.

Diferențele constatate în ceea ce privește viteza de absorbție pot avea o influență în situații clinice. În cazul unui produs farmaceutic cu viteză de absorbție mică a substanței medicamentoase, instalarea efectu-

lui sedativ sau hipnotic după o doză unică se face târziu, iar valoarea mică a biodisponibilității scade durata sa. În cazul unui tratament cu doze repetate, biodisponibilitatea redusă poate determina fluctuații în răspunsul terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. LEUCUȚA S. — Introducere în biofarmacie, Ed. „Dacia”, Cluj-Napoca, 1975.
2. STROESCU V. — Farmacologie clinică, Ed. medicală, București, 1977.
3. KUTT H. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 16, 1, 243.
4. SUNSHINE I. — Manual of analytical toxicology, Chem. Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1971.
5. * * * — Pharmacopoeia danica, 1948.
6. PLA DELFINA J., DEL POZO A. O. — Manual de iniciación a la biofarmacia, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
7. SOLVANG S., FINHOLT P. — *J. pharm. Sci.*, 1970, 59, 49.

Articol intrat în redacție la 22.X.1977.

Indicele de clasificare : 615.782.543.2—014.125

SUMMARY

S. Leucuța, Lidia Popa, L. Schwartz, R. Pop, M. Kory, M. Arieșan, Letiția Popa, S. Kory — EVALUATION OF THE BIODISPOSABILITY OF PHENOBARBITAL IN TABLETS

The biodisposability of phenobarbital in various experimental and commercial tablets was evaluated in terms of the concentration of the drug in the blood at various intervals after the administration of a single dose to volunteers. The biopharmaceutical parameters were determined according to the equations of a bicompartimental pharmacokinetic model. The appraisable differences in absorption depended upon the formula of the drug investigated. Chemical equivalence of phenobarbital tablets does not also guarantee their bioequivalence when differences exist in the formulas.

РЕЗЮМЕ

Л. Леукуца, Лидия Попа, И. Шварц, Р. Поп, М. Кори, М. Ариешан, Летиция Попа, С. Кори — ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗЕРВОВ ФЕНОБАРБИТАЛА СОДЕРЖАЩИХСЯ В ТАБЛЕТКАХ.

Авторы оценивали количество биологических резервов фенобарбитала в различных экспериментальных вариантах и выпускаемой промышленностью таблеток на основании данных определения содержания лекарственных препаратов в крови в зависимости от периода времени после назначения единой дозы добровольцам. Определение биофармацевтических параметров производилось согласно уравнениям бикомпартиментальной фармако-кинетической модели.

Были установлены значительные различия абсорбции, согласно формуле исследованных препаратов. Химическое уравновешение таблеток, содержащих фенобарбитал, не гарантируют также и биологической эквивалентности, если существуют различия с точки зрения формулы лекарственных препаратов.

Studiul oxidării unor grăsimi hidrogenate indigene cu utilitate în tehnica farmaceutică

Aneta Verbuță

Facultatea de farmacie, I.M.F., Iași

REZUMAT

S-a cercetat oxidarea unor grăsimi hidrogenate indigene propuse de noi cu baze de unguent și de supozitoare.

S-a urmărit oxidabilitatea timp de 1 an la produsele ca atare, hidratate și tratate cu sisteme antioxidante.

*Tehnologie farmaceutică
Gliceride*

*Unguente
Oxidare*

Gliceridele semisintetice sub formă de grăsimi hidrogenate sînt mai stabile comparativ cu gliceridele naturale de la care provin datorită saturării parțiale la dubbele legături funcționale.

Din analiza spectrală RMN, IR și indicele de iod rezultă că ele au un grad de nesaturare care diferă de la un produs la altul. Această nesaturare duce, prin conservare în prezența factorilor energetici sensibilizatori externi, la degradarea oxidativă. Rîncezirea grăsimilor se răsfrînge asupra efectelor biologice (1, 2, 3 ș.a.) sau provoacă interacțiuni cu substanțele medicamentoase (4, 5).

Datele din literatura de specialitate privind stabilitatea uleiului hidrogenat de rapiță (6) sau a uleiului hidrogenat de soia (7), duc la concluzia că fenomenul complex al autooxidării depinde în mare măsură de natura substratului, tipul antioxidantului adăugat și de factorii energetici sensibilizatori ai reacției. Sub acest aspect, considerăm că un studiu privind gliceridele semisintetice indigene este oportun.

S-a urmărit oxidarea timp de un an la 3 sorturi de grăsime hidrogenată, preparată de noi.

MATERIAL ȘI METODA

Un sort de grăsime hidrogenată este corespunzător ca bază de unguent cu p.t.a. 35,5°C, pe care-l notăm G.H.U., iar alte două sorturi sînt indicate ca baze pentru supozitoare, pe care le notăm GHS₁ cu p.t.a. 36°C și GHS₂ cu p.t.a. 37°C. Produsele sînt obținute prin tehnologie dirijată în vederea realizării consistenței corespunzătoare formelor farmaceutice respective. Materialul de studiu s-a împărțit în 5 loturi. Un lot a fost constituit din produsele ca atare, ambalate în cutii de material

plastic, bine închise, ferite de lumină, ținute la temperatură normală. Al doilea lot, constituit din aceleași produse, s-a păstrat la frigider. Al treilea lot a fost constituit din gliceridele hidratate cu 10% apă. Alte două loturi au fost tratate cu cuplul de substanțe antioxidant — sinergic, dintre care un lot a fost hidratat cu 10% apă. Atît lotul hidratat, cît și loturile cu antioxidanți au fost păstrate în condiții de temperatură normală.

Antioxidanții utilizați au fost din grupul celor organici, solubili în grăsimi: acidul nordihidroguaiaretic (ANDG), butilhidroxianisolu (B.H.A.), dodecilgalatul (D.D.G.) și galatul de etil (G.E.), în proporție de 0,01%, proporție citată ca eficientă la protejarea uleiului de floarea soarelui indigen (8). Drept sinergist s-a utilizat acidul citric în proporție de 0,05%.

Ca metodă de analiză s-a utilizat indicele de peroxid determinat după tehnica indicată de Farmacopeea franceză, ed. a VIII-a monografia „Glycerides semisinteticas grasas”. Farmacopeea franceză prevede și condiția de calitate: „produsele nu trebuie să aibă un indice de peroxid mai mare de 40”. Acest fapt ne permite să stabilim limite de conservare la produsele noastre supuse la diferite tratamente, în procesul păstrării, timp de 1 an.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Aplicînd metoda menționată la cîte 3 probe din fiecare produs și diferit tratat (hidratat sau cu antioxidanți) la intervale determinate, timp de 1 an, au obținut o serie de rezultate experimentale, pe care le prezentăm, sub formă de valoare medie în tabelul I, II.

Pentru o imagine comparativă a oxidării grăsimilor hidrogenate s-au luat drept martor uleiul de floarea soarelui, sortul utilizat la hidrogenare, și untul de cacao. Prezentăm în tabelul II valorile medii ale indicelui de peroxid la produsele martor.

Din tabelul I și II se constată că, la produsele proaspăt preparate, indicele de peroxid variază în funcție de gradul de saturare.

Valoarea cea mai ridicată se înregistrează la uleiul de floarea soarelui, după care urmează: G.H.U., G.H.S.₁, G.H.S.₂ și untul de cacao. La produsele proaspăt preparate și tratate prin hidratare sau cu antioxidanți, valorile indicelui de peroxid diferă de la un tratament la altul. Astfel, se înregistrează cele mai mari valori la produsele hidratate, urmate de produsele hidratate și cu antioxidanți, apoi produsele anhidre și cu antioxidanți. Antioxidanții adăugați scad indicele de peroxid. Se observă aceasta atît la produsele anhidre tratate cu antioxidanți, față de produsele ca atare, cît și la produsele hidratate și cu antioxidanți față de produsele hidratate. Capacitatea de reducere a indicelui de peroxid diferă de la un antioxidant la altul. Astfel, se observă că cea mai pronunțată reducere este dată de G.E., urmată de D.D.G., B.H.A. și A.N.D.G.

Analizînd valorile indicelui de peroxid ale produselor după preparare ca atare sau tratate și comparînd cu limita maximă admisă de către Farmacopeea franceză, se constată că atît produsele hidrogenate, cît și untul de cacao sînt corespunzătoare. Prin conservare, indicele de peroxid crește la toate produsele, indiferent de tratament sau de condiția de păstrare. După 6 luni, valorile indicelui de peroxid, deși sînt crescute com-

Tabelul I

Indicele de peroxid exprimat în mg O₂/1 g produs, la grăsimile hidrogenate în procesul conservării

Data determinării Produsul Condiția de conservare	După preparare			Conservare						Creștere prin conservare		
				6 luni			12 luni					
	G.H.U.	G.H.S ₁	G.H.S ₂	G.H.U.	G.H.S ₁	G.H.S ₂	G.H.U.	G.H.S ₁	G.H.S ₂	G.H.U.	G.H.S ₁	G.H.S ₂
Temperatura ambiantă	7,0	5,5	3,4	9,8	8,4	6,1	32,0	25,0	12,5	25,0	19,5	9,1
Frigider 4°C	—	—	—	9,0	7,9	5,0	28,0	24,0	11,8	21,0*	18,5*	8,4*
Hidratat 10 %	7,9	6,4	4,3	11,6	10,4	8,6	42,9	39,4	17,9	35,0	33,0	13,6
A.N.D.G.	6,8	5,2	3,6	8,7	7,2	5,3	24,8	23,0	9,0	18,0	17,8	5,4
B.H.A.	6,7	5,0	3,5	8,6	7,0	5,1	23,0	21,0	8,0	16,3	16,0	4,5
D.D.G.	6,6	4,8	3,3	8,4	6,8	4,8	22,5	20,0	6,6	15,9	15,2	3,3
G.E.	6,2	4,2	2,0	7,4	6,2	2,4	17,5	15,0	4,3	11,3	10,8	2,3
Hidratat 10 % ANDG	7,2	6,4	4,0	11,4	10,4	9,2	32,0	26,0	13,9	24,8	19,6	9,9
Hidratat 10 % BHA	7,0	6,2	3,9	11,0	9,2	8,7	28,0	25,0	12,3	21,0	18,8	8,4
Hidratat 10 % DDG	6,8	6,1	3,8	10,5	8,1	7,9	25,0	23,0	11,7	18,2	16,9	7,9
Hidratat 10 % G.E.	6,5	5,6	3,3	8,5	6,6	6,8	21,5	20,0	10,7	15,0	14,4	7,4

Observație: la probele unde este indicată adăugarea antioxidantilor se va înțelege și adăugarea acidului citric ca sinergist.

Creșterea prin conservare înseamnă cu * rezultă din diferența între indicele de peroxid la 12 luni a produsului menținut la frigider și indicele de peroxid determinat la produsul proaspăt preparat.

parativ cu produsele proaspăt preparate, se încadrează în condiția de calitate menționată, avînd valori sub 40. Excepție face uleiul de floarea soarelui, care însă constituie materia primă. După 12 luni de conservare, indicii de peroxid cresc și mai mult la toate probele. Se semnalează indicele înregistrat la G.H.U. hidratat 10⁰/₀, care depășește limita admisă.

Tabelul II

Indicele de peroxid după Farmacopeea franceză, ed. a VIII-a în procesul conservării la uleiul de floarea soarelui și la untul de cacao

Produsul	După preparare	Conservare		Creșterea prin conservare
		6 luni	12 luni	
Uleiul de floarea soarelui indigen	30,1	46	98,1	68,0
Untul de cacao	3,2	5,6	12,0	8,8

Observație: „după preparare” exprimă determinarea făcută pe untul de cacao proaspăt primit de I.A.I.

Indicele de peroxid la G.H.U. hidratat și tratat cu antioxidanți are valori sub 40.

Creșterea indicelui de peroxid prin conservare timp de 12 luni diferă de la un produs la altul și în funcție de condiția de păstrare sau de tratament. Astfel, se observă că, prin păstrare la temperatura ambiantă, se înregistrează cele mai mari creșteri ale indicelui de peroxid la uleiul de floarea soarelui, urmat de G.H.U., G.H.S.₁, G.H.S.₂ și untul de cacao. Această ordine se menține și la grăsimile hidrogenate păstrate în celelalte condiții de temperatură sau de tratament.

Comparînd creșterile indicelui de peroxid în funcție de condițiile de conservare, se constată că cele mai mari creșteri sînt înregistrate la produsele hidratate, urmate de produsele hidratate și cu adaos de antioxidant. A.N.D.G. Urmează apoi creșterile indicelui la produsele ținute la temperatura ambiantă, la frigider, prin hidratare și tratare cu antioxidanți: B.H.A., D.D.G. și G.E., iar pe ultimul loc se situează creșterile de la produsele anhidre tratate cu antioxidanți.

CONCLUZII

Grăsimile hidrogenate G.H.U., G.H.S.₁ și G.H.S.₂ prin hidratare sau tratare cu antioxidanți, imediat după prepararea lor, dau indici de peroxid care variază față de valoarea produsului ca atare între +0,9 și -1,4. Prin semnalarea acestor diferențieri, s-a putut aprecia cu certitudine creșterea netă a indicilor de peroxid în procesul conservării.

În timpul conservării se înregistrează o creștere a indicelui de peroxid la toate produsele ca atare sau tratate prin hidratare sau cu antioxidanți. Deși crescuți, indicii de peroxid sînt sub limita maximă admisă de Farmacopeea franceză ed. a VIII-a. Astfel, produsele sînt apte de utilizare, cu excepția produsului G.H.U. hidratat 10⁰/₀. Prin adaos de conservanți, dezavantajul menționat se remediază.

În prezența antioxidanților, creșterile indicelui de peroxid sînt semnificativ mai mici comparativ cu celelalte probe. Se remarcă ca cel mai favorit antioxidant G.E., urmat de D.D.G., B.H.A. și A.N.D.G.

BIBLIOGRAFIE

1. LEA C. H. și colab. — *Brit. J. Nutr.*, 1964, 3, 383.
2. TOYAMA K. — *Chem. Abstr.*, 1963, 59, 1 289 d.
3. RAULIN J. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1967, 21, 105—109.
4. BRUN P. — *Rev. franç. Corps Gras*, 1962, 9, 192.
5. BROWN G. B. și colab. — *J. biol. Chem.*, 1941, 141, 85.
6. WISNIEWSKI W. — *Farm. Polska*, 1965, 1, 14—20.
7. WISNIEWSKI W. și colab. — *Acta polon. pharm.*, 1965, 4, 110—112.
8. COTUȚIU M. și colab. — *Lucrările Institutului de cercetări alimentare*, București, 1967, III, 79—92.

Articol intrat în redacție la 20.XII.1977

Indicele de clasificare : 615.415.7

SUMMARY

Aneta Verbuță — STUDY OF THE OXIDATION OF SOME INDIGENOUS HYDROGENATED FATS USED IN PHARMACEUTICS

A study was carried out on indigenous hydrogenated fats proposed by the authors as bases for ointments and suppositories.

The oxidizable potential of the products as such, hydrated and treated by antioxidizing systems, was followed up during one year.

РЕЗЮМЕ

Анета Вербуца — ИССЛЕДОВАНИЕ ОКИСЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ МЕСТНЫХ ГИДРОГЕНИЗИРОВАННЫХ ЖИРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В АПТЕЧНОМ ОБИХОДЕ

Исследовалось окисление предложенных автором местных гидрогенизированных жиров для их использования в качестве оснований для мазей и суппозиториях. Исследовалась окисление в течение одного года препаратов как таковых, гидратированных и обработанных противомикробными системами.

cărți noi

N. GALATIR

ÎNDREPTAR DE CITOLOGIE PENTRU DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CANCERULUI COLULUI UTERIN

V. MAXIMILIAN

ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

L. POPOVICIU

MANIFESTĂRI PAROXISTICE CEREBRALE NE-EPILEPTICE

S. MĂNESCU

CHIMIA SANITARĂ A MEDIULUI

G. SIMU

IMUNITATE DE CANCER

M. IFRIM ș.a.

RISCU MALFORMATIV ÎN REPRODUCEREA UMANĂ

Contribuții la studiul derivaților ortodihidroxifenolici și al compuşilor flavonici din florile de *Robinia pseudacacia* L.

Doina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan-Saitoc

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Studiul chimic al florilor de *Robinia pseudacacia* L. orientat de autori spre valorificarea acestui produs ca eventuală sursă de obținere a unor compuși fenolici, s-a materializat în următoarele rezultate:

- prin determinarea cantitativă a derivaților ODP, exprimați în acid cafeic, utilizând metoda fotocolorimetrică Johnson, s-a stabilit că florile de salcîm au un conținut de 0,14—0,16 g⁰/₀;

- s-a izolat totalul de ODP (randament 0,24 g⁰/₀) sub forma unei pulberi cafenii deschis, care — analizată cromatografic — a condus la concluzia că este un amestec de acid cafeic, acid clorogenic (probabil un izomer) și alte două componente cu $R_f = 0,91$ și respectiv 0,01;

- printr-o metodă fotocolorimetrică bazată pe proprietatea flavonelor de a forma cu Al^{3+} combinații colorate în galben, s-a determinat cantitatea de flavone din materialul vegetal luat în studiu, stabilindu-se că agliconii liberi se găsesc în proporție de 0,0075⁰/₀, iar agliconii legați heterozidic în proporție de 0,054 g⁰/₀ (agliconi totali = 0,0615 g⁰/₀);

- printr-un procedeu de extracție unic și puțin laborios, alături de ortodihidroxifenolii izolați s-a obținut totalul de flavone (randament 0,14 g⁰/₀), care — analizat cromatografic — a relevat prezența a 2 compuși cu $R_f = 0,15$ și respectiv 0,57).

Flavone

Prezența flavonelor în florile de salcîm (1) și a derivaților benzo-alfa-pironici (2) ne-a condus la ipoteza că în compoziția chimică a acestui produs ar putea intra și derivații orto-dihidroxifenolici (ODP), ținînd seama de faptul că în desfășurarea proceselor de biosintetizare a acestor clase de compuși există puncte nodale comune (3—5). Criteriul biogenetic ne-a determinat să ne propunem identificarea orto-dihidroxifenolilor și, în funcție de rezultatele obținute, să determinăm cantitativ, să izolăm și să stabilim numărul și eventual natura acestor derivați.

Deoarece pentru florile de salcîm indigen nu există date referitoare la conținutul în flavone, în sfera preocupărilor noastre s-a înscris și acest obiectiv.

Farmacia, vol. XXVI, nr. 3, anul 1978

Aria largă de răspîndire a salcîmului în țara noastră și marea cantitate de flori care la maturitate se desprind și cad ne-a sugerat ideea unei eventuale valorificări a acestei materii prime vegetale ca sursă de obținere a unor flavone și eventual derivați ODP.

Întrucît o serie de reacții chimice calitative pentru compușii orto-dihidroxifenolici efectuate în soluții hidroalcoolice obținute din florile de salcîm (concentrația 1%) recoltate la sfîrșitul lunii mai 1973, din împrejurimile Giurgiului și condiționate după normele obișnuite, ne-au condus la rezultate pozitive, ne-am propus să le verificăm prin determinarea cantitativă a acestor compuși folosind metoda fotocolorimetrică Johnson (6). Folosind fotocolorimetrul Spekol, filtrul verde, cuve de 0,995, am determinat maxima de absorbție ($\lambda = 510$ nm) și curba etalon de extincție pentru acidul cafeic. În vederea reproductibilității acestei curbe am aplicat calculul statistic (7, 8). Pentru efectuarea calculelor am inițiat scrierea unui program în limbaj Fortran pentru calculatorul românesc Felix C-250. Rularea acestui program s-a realizat pe un calculator electronic din dotarea Centrului de calcul al Combinatului siderurgic Galați.

Pentru determinarea cantitativă a derivaților orto-dihidroxifenolici totali am preparat soluții extractive 5% la alcool metilic de 50°. La 1 ml soluție extractivă (0,05 g produs vegetal) introdus într-un balon cotate de 10 ml am adăugat 1 ml HCl 0,5 N, 1 ml reactiv Arnou, 1 ml NaOH N, după care am completat pînă la semn cu alcool metilic de 50°.

Intensitatea colorației obținute a fost determinată la fotocolorimetrul Spekol prin compararea cu o probă martor la care reactivul Arnou este înlocuit cu 1 ml apă distilată. Rezultatele obținute prin interpolarea extincțiilor pe curba etalon a acidului cafeic sînt redată în tabelul I.

Tabelul I

Organul vegetal	Extincția	g% derivați o-dihidroxifenolici
Flori de <i>Robinia pseudacacia</i> L.	0,045	0,14
	0,06	0,16

Conținutul procentual în flavone al florilor de salcîm indigen nefiind precizat, cercetările noastre au urmărit și acest obiectiv. Am folosit o metodă fotocolorimetrică bazată pe proprietatea flavonelor de a forma cu Al^{3+} combinații (chelați) colorate intens în galben (9).

După determinarea maximei de absorbție pentru cverceto (lambda 450 nm) (fotocolorimetrul Spekol, cuve de 1 cm) s-a stabilit curba etalon de extincție a complexului cverceto- $AlCl_3$, reproductibilitatea fiind verificată prin calcul statistic. Pentru determinarea cantitativă a compușilor flavonoidici s-a folosit 1 g produs vegetal pulverizat și degresat, care s-a extras cu eter etilic la reflux. Soluția eterică a servit la dozarea agliconilor liberi. Produsul vegetal uscat s-a refluat cu metanol, soluție metanolică servind după hidroliză (0,25 ml HCl concentrat timp de 4 ore) la determinarea agliconilor legați heterozidic.

Pentru dozarea agliconilor liberi, reziduul rezultat din soluția eterică se reia cu 100 ml alcool metilic. La 5 ml din această soluție (0,05 g produs vegetal) se adaugă 5 ml acetat de sodiu 10%, 3 ml $AlCl_3$ 2,5% se

completează cu 25 ml în balon cotate și se lasă în repaus 45 de minute. Proba martor s-a obținut în condiții identice fără adaos însă de soluție $AlCl_3$.

Dozarea agliconilor legați heterozidic se realizează, după aceeași tehnică, din soluție metanolică diluată cu apă distilată la balon cotate de 100 ml, luându-se în lucru 3 ml (0,03 g produs vegetal).

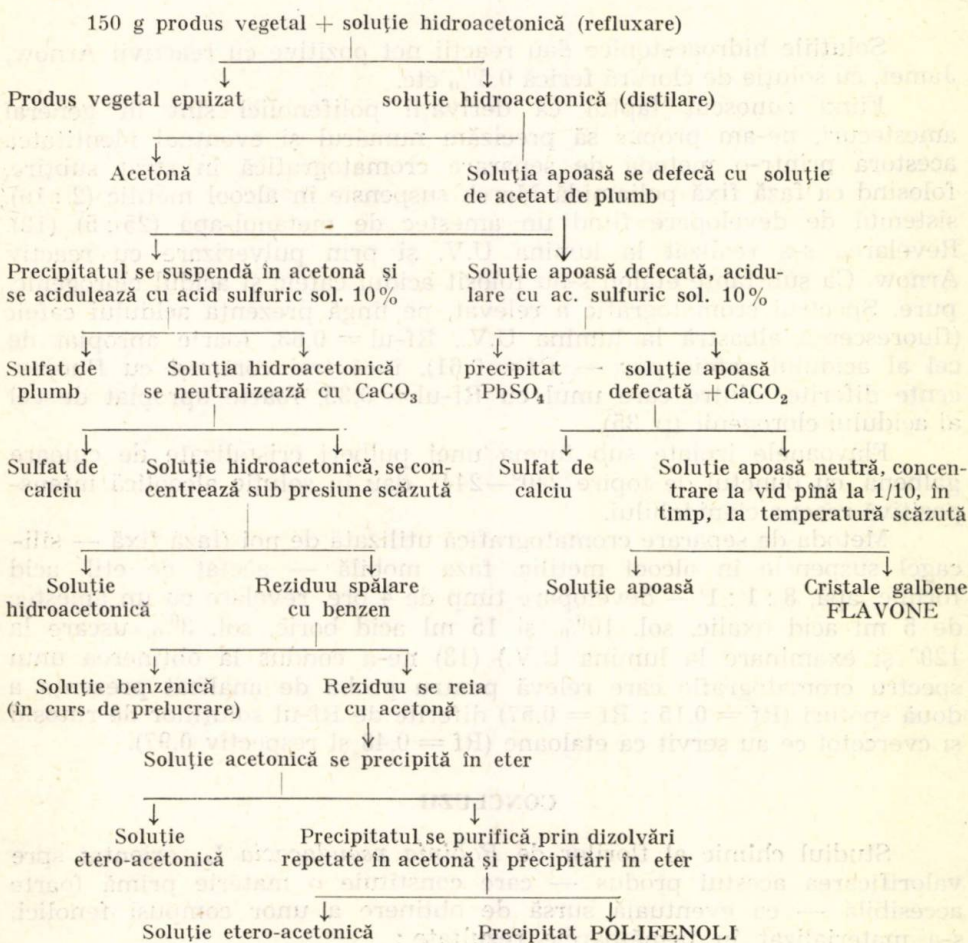
Rezultatele obținute sînt redată în tabelul II.

În vederea izolării derivaților orto-dihidroxiifenolici și a compușilor flavonoidici am aplicat o metodă de extracție adecvată (10, 11), prezentată în tabelul III.

Tabelul II

Denumirea produsului vegetal	Extincția		Concentrația % din produsul vegetal		
	Agliconi liberi	Agliconi legați heterozidic	Agliconi liberi	Agliconi legați heterozidic	Agliconi totali
Flori de <i>Robinia pseudacacia</i> L.	0,01	0,039	0,0075	0,054	0,0615

Tabelul III



Printr-un procedeu unic și puțin laborios s-au obținut compuși ODP și flavonele, cu un randament care este redat în tabelele IV și V. Identitatea și puritatea substanțelor obținute au fost determinate prin reacții chimice calitative și prin separări cromatografice.

Polifenolii obținuți se prezintă sub forma unei pulberi cafeniu-deschisă solubilă în apă, alcool, acetonă și insolubilă în eter, cloroform.

Tabelul IV

Denumirea produsului vegetal	Cantitatea luată în lucru	Orto-dihidroxi-fenoli obținuți	Orto-dihidroxifenoli (% din g prod. vegetal)
Flori de <i>Robinia pseudacacia</i> L.	150 g	0,3572	0,2381

Tabelul V

Denumirea produsului vegetal	Cantitatea luată în lucru	Flavone obținute	Flavone (% din g produs vegetal)
Flori de <i>Robinia pseudacacia</i> L.	150 g	0,2136	0,1424

Soluțiile hidroacetone dau reacții net pozitive cu reactivii Arnou, Jamet, cu soluție de clorură ferică 0,5% etc.

Fiind cunoscut faptul că derivații polifenolici sînt în general amestecuri, ne-am propus să precizăm numărul și eventual identitatea acestora printr-o metodă de separare cromatografică în strat subțire, folosind ca fază fixă poliamidă Merck suspensie în alcool metilic (2 : 10), sistemul de dezvoltare fiind un amestec de metanol-apă (25 : 5) (12). Revelarea s-a realizat la lumina U.V. și prin pulverizare cu reactiv Arnou. Ca substanțe etalon s-au folosit acidul cafeic și acidul clorogenic, pure. Spectrul cromatografic a relevat, pe lângă prezența acidului cafeic (fluorescență albastră la lumina U.V., R_f -ul = 0,63, foarte apropiat de cel al acidului cafeic pur — R_f = 0,61), încă trei compuși cu fluorescențe diferite, dintre care unul cu R_f -ul = 0,33, foarte apropiat de cel al acidului clorogenic (p. 35).

Flavoanele izolate sub forma unei pulberi cristalizate de culoare galbenă, cu punctul de topire 240°—244°, dau în soluție alcoolică intens pozitivă reacția cianidului.

Metoda de separare cromatografică utilizată de noi (faza fixă — sili-cagel suspensie în alcool metilic, faza mobilă — acetat de etil, acid formic, apă, 8 : 1 : 1 — dezvoltare timp de 4 ore, revelare cu un amestec de 5 ml acid oxalic, sol. 10%, și 15 ml acid boric, sol. 3%, uscare la 120° și examinare la lumina U.V.) (13) ne-a condus la obținerea unui spectru cromatografic care relevă pentru proba de analizat prezența a două spoturi (R_f = 0,15 ; R_f = 0,57) diferite de R_f -ul soluțiilor de rutosid și cvercitol ce au servit ca etaloane (R_f = 0,48 și respectiv 0,97).

CONCLUZII

Studiul chimic al florilor de *Robinia pseudacacia* L., orientat spre valorificarea acestui produs — care constituie o materie primă foarte accesibilă — ca eventuală sursă de obținere a unor compuși fenolici, s-a materializat în următoarele rezultate :

— determinarea cantitativă a derivaților ODP exprimați în acid cafeic, prin metoda fotocolorimetrică Johnson ne-a permis să stabilim că florile de salcîm au un conținut de 0,14—0,16 g⁰/₀ ;

— izolarea totalului de ODP (randament 0,24 g⁰/₀) sub forma unei pulberi cafeniu deschise, care — analizată cromatografic — a condus la concluzia că este un amestec de acid cafeic, acid clorogenic (probabil un izomer) și alte două componente cu Rf-ul = 0,91 și respectiv 0,01 ;

— printr-o metodă fotocolorimetrică bazată pe proprietatea oxiflavonelor de a forma cu Al³⁺ combinații colorate în galben, am determinat cantitatea de flavone din materialul vegetal luat în studiu, stabilind că agliconii liberi se găsesc în proporție de 0,0075, iar agliconii legați heterozidic în proporție de 0,054 g⁰/₀ (agliconi totali = 0,0615 g⁰/₀) ;

— printr-un procedeu de extracție unic și puțin laborios, alături de orto-dihidroxifenolii izolați am obținut totalul de flavone (randament 0,14 g⁰/₀), care — analizat cromatografic — a relevat prezența a 2 compuși cu Rf = 0,15 și respectiv 0,57.

BIBLIOGRAFIE

1. KERRER W. — Konstitution und Vorkommen der Organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birkhäuser, Stuttgart, 1958, pp. 1 458, 1 459, 1 460, 1 510, 1 573, 1 639.
2. ALBULESCU DOINA, PALADE MADELENA, DINUȚ MARGA — *Rev. med. (Tg. Mureș)*, 1974, 20, 2, 218.
3. SOINE T. O. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, 3, 231.
4. TREASE G. E., EVANS W. CH. — A text book of Pharmacognosy, ed. a 9-a, Ed. Beilliere, Londra, 1966, pp. 241—248 ; 501—536.
5. PISLĂRAȘU NADEJDA — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1970.
6. JOHNSON G., SCAEL A. — *Amer. Potato. J.*, 1957, 34, 200.
7. BATUMER L. M., POZIN M. E. — Metoda matematică în tehnică, Ed. tehnică, București, 1956, p. 486.
8. STEINBACH M. — Calculul statistic în medicină și biologie, Ed. Acad. R.S.R. București, 1961, 233.
9. SAMBORSCHI C. E. — Teză de doctorat, I.M.F., București, 1972.
10. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU DOINA, MIHELE DENISA, FORSTNER S. — *Farmacia*, 1970, 18, 5, 279.
11. ALBULESCU DOINA, MIHELE DENISA, FORSTNER S. — *Farmacia*, 1969, 17, 2, 107.
12. TARPO E. — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1968.
13. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, Ed. Fischer, Jena, 1966, p. 214.

Articol intrat în redacție la 22.VII.1977

Indicele de clasificare : 615.32 Robinia pseudacacia L : 547.814.5

SUMMARY

Doina Albulescu, Madelena Palade Floarea Drăgan-Saitoc — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF ORTHODIHYDROXYPHENOL DERIVATIVES AND FLAVONE COMPOUNDS IN *ROBINIA PSEUDACCACIA* L. FLOWERS

Study of *Robinia pseudaccacia* L. flowers as a source of phenol compounds, yielded the following results :

— quantitative determination, by the Johnson photocolormetric method, of orthodihydroxyphenol derivatives, expressed in caffeic acid, showed the acacia flower content to be 0.14—0.16 g⁰/₀ ;

— chromatographic analysis of the total amount of orthodihydroxyphenol (output 0.24 g⁰/₀) insolated in the form of a light brown powder showed it to be a mixture of caffeic acid, chlorogenic acid (probably an isomer) and two more components, Rf = 0.91 and 0.01 respectively ;

— the amount of flavones in the plant material studied was determined by a photocolorimetric method based upon the property of flavones to form yellow stained Al^{3+} compounds; the results indicated a proportion of 0.0075 g% free aglycones and 0.054 g% heterozide-bound aglycones (total aglycones 0.0615 g%); — further extraction by an original procedure also separated, besides the orthodihydroxyphenols isolated, total flavones (output 0.14 g%) which analysed chromatographically showed the presence of two compounds, Rf 0.15 and 0.57 respectively.

РЕЗЮМЕ

Дойна Албулеску, Маделена Паладе, Флоаря Дрэган-Сайток — К ВОПРОСУ ОРТОДИГИДРОКСИФЕНОЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ФЛАВОНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЦВЕТОВ *Robinia pseudacacia* L.

Химическое исследование цветов *Robinia pseudacacia* L. осуществленное авторами для использования этого продукта в качестве возможного источника феноловых производных, материализовалось в следующих результатах:

— при количественных определениях ОДБ производных, представленных кафеиновой кислотой с использованием фотоколориметрического метода Джонсона было установлено, что цветы акации содержат 0,14 — 0,16 г% одного производного;

— было выделено общее количество ОДР (выход 0,24 г%) в форме порошка светлорусового цвета, хроматографическом анализе которого было установлено, что представляет собой смесь кафеиновой кислоты, хлорогеновой кислоты (вероятно изомер) а также и других двух компонентов содержащих $R_f = 0,91$ и соответственно 0,01;

— при помощи фотоколориметрического метода, основанного на свойстве флавонов формировать Al^{3+} окрашивание в желтый цвет комбинаций было определено количество флавонов в исследованном растительном материале и было установлено, что содержание свободных агликонов равно 0,0075 г%, а гетерозидных связанных агликонов равно 0,054 г% (всего агликонов = 0,0615 г%);

— при помощи единого малотрудоемкого метода, вытяжки вместе с выделенными ортодигидроксифенолами было получено из общего количества 0,14 г% флавонов, что при хроматографическом анализе указало на наличие 2 производных, содержание R_f в которых было 0,15 и 0,57.

Anunț

Profesorul dr. docent **Al. Mavrodin**, profesor consultant al Facultății de farmacie din București, a fost ales membru corespondent al Academiei de Farmacie din Franța, titlu ce se adaugă la cel de membru al Academiei de Farmacie din Spania, pe care îl deține de câteva decenii.

De asemenea, de curînd a primit și titlul de membru pe viață al Societății de Chimie din Franța, fiind colaborator al acestui înalt for științific de peste o jumătate de veac.

Toate aceste titluri constituie o recunoaștere a deosebitelor merite profesionale, științifice și pedagogice, demonstrate printr-o muncă perseverentă, de înaltă ținută în cei peste 50 de ani de activitate a profesorului dr. docent Al. Mavrodin, ilustru dascăl al învățămîntului superior și al profesiei farmaceutice din România.

Colegiul de redacție

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici

II. 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-tioureide

A. Missir, V. Zotta, Maria Neacșu

Laboratorul de chimie farmaceutică,
Facultatea de farmacie, București

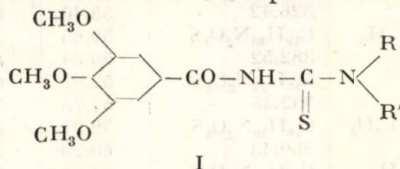
REZUMAT

Se descrie prepararea a zece noi tioureide N-substituite ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic.

Structura compușilor a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în I.R.

Chimie, farmacie

Într-o lucrare precedentă (1) a fost relatată sinteza unor tioureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic corespunzătoare formulei generale I.



S-a menționat de asemenea că cercetările asupra compușilor cu un rest de acid 3, 4, 5-trimetoxibenzoic în moleculă au căpătat o amploare deosebită după stabilirea structurii rezerpinei (2, 3), acțiunea alcaloidului fiind condiționată de prezența radicalului trimetoxibenzoil.

Unele amide, ca și unii esteri ai acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic se remarcă prin proprietăți farmacodinamice deosebite. În prezent, în afara unor produse consacrate ca : Trimetobenzamida-antiemetic cu toleranță bună (4), Trimetobenzaglicina și Metofenoxatul — sedative și neuroleptice (5, 6) sau Hexabendina — vasodilatator coronarian (7), au fost obținuți noi compuși cu această structură, care sînt în curs de testare clinică (8—10).

Acțiunea neurosedativă a fost constatată și la cîteva amide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic (11, 12), precum și la morfolidă acestui acid (13).

Rezultatele preliminare ale testărilor farmacodinamice efectuate asupra compușilor sintetizați anterior de noi și eventualitatea stabilirii unor relații între structură și acțiune, ne-a determinat să continuăm cercetările noastre pentru obținerea unor noi compuși cu formula menționată.

În tabelul I, sînt redați compușii sintetizați, necitați în literatura de specialitate, pe care am putut să o consultăm, precum și rezultatele determinărilor cantitative.

Pentru sinteză a fost folosit același procedeu (14), anume condensarea izotiocianatului de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil cu amine primare sau secundare în acetona anhidră la reflux. Izotiocianatul necesar s-a obținut din clorura acidului respectiv și tiocianat de amoniu în acetona la reflux și nu a fost izolat ca atare.

Structura compușilor, dedusă prin sinteză, a fost verificată prin determinări cantitative ale elementelor (tabelul I) și a fost confirmată de analiza spectrală în I.R., ale cărei rezultate vor face subiectul unei comunicări ulterioare.

Tabelul I

Nr. compus	R	R'	Formula brută Greutatea moleculară	Determinare cantitativă			
				C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g
I	H	n-C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S 312,38	53,82 53,72	6,45 6,60	8,97 8,75	10,26 9,95
II	H	izo-C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S 312,38	53,82 54,12	6,45 6,65	8,97 9,27	10,26 10,01
III	izo-C ₃ H ₇	izo-C ₃ H ₇	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ S 354,47	57,59 57,75	7,39 7,59	7,91 8,05	9,05 9,35
IV	H	n-C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ S 326,42	55,19 54,91	6,79 7,13	8,58 8,37	9,82 9,65
V	H	izo-C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ S 326,42	55,19 55,40	6,79 6,85	8,58 8,85	9,82 9,79
VI	izo-C ₄ H ₉	izo-C ₄ H ₉	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ S 382,52	59,65 59,84	7,91 8,16	7,33 7,52	8,38 8,48
VII	H	C ₆ H ₁₁	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄ S 352,45	57,92 57,75	6,86 7,12	7,95 8,20	9,10 9,25
VIII	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S 360,43	59,97 60,20	5,59 5,84	7,77 7,66	8,89 9,14
IX	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ S 450,55	66,65 66,70	5,82 5,85	6,21 6,08	7,11 7,32
X	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S 374,46	60,94 60,72	5,92 6,16	7,48 7,25	8,56 8,72

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3-n-propil-tioureea

1,60 g tiocianat de amoniu, uscat la 100°, se adaugă la o soluție de 4,60 g clorură a acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic în 30 ml acetona anhidră și se încălzește la reflux o oră. Se răcorește și se adaugă, sub agitare continuă, o soluție de 1,18 g (0,02 moli) n-propilamină în 5 ml acetona anhidră. După încălzire la reflux o oră, se toarnă amestecul de reacție peste 500 ml apă. Se izolează prin filtrare precipitatul format; produsul brut se recrystalizează din alcool n-propilic. Rezultă 3,50 g (Rdt = 56,02%) cristale aciculare, albe, cu pt = 138°; solubile la rece în acetona, cloroform, dioxan, benzen, dimetilsulfoxid (DMSO), dimetilformamidă (DMF) și la cald în alcool n-propilic, alcool izopropilic; insolubile în apă.

II. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)3-izo-propil-tioureea

Se lucrează urmînd aceeași tehnică, folosind la condensare 1,18 g (0,02 moli) izo-propilamină. După recrystalizare din n-hexan rezultă 3,60 g (Rdt = 57,62%) cristale aciculare, alb-strălucitoare, cu pt = 121°, solubile la rece în alcool etilic, alcool n. propilic, benzen, acetona, cloroform, dioxan, DMSO, DMF, și la cald în n-hexan; insolubile în apă.

III 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3, 3-di-izo-propil-tioureea

Tehnica de lucru similară ; se folosesc 2,02 (0,02 moli) di-izo-propil-amină. Produsul brut se purifică prin recristalizare din benzen, când se obțin 4,10 g (Rdt = 57,80%) microcristale, alb-gălbui, cu pt = 191°, solubile la rece în acetonă, DMSO, DMF, și la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic, benzen, insolubile în apă.

IV. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3-n-butil-tioureea

Tehnica de lucru asemănătoare compuşilor precedenți utilizând la condensare 1,46 g (0,02 moli) n-butilamină. Purificarea se face prin recristalizare din alcool izopropilic, rezultând 3,50 g (Rdt = 53,61%) cristale aciculare, albe, strălucitoare, cu pt = 117°. Solubile la rece în acetonă, cloroform dioxan, DMSO, DMF, benzen și la cald în alcool etilic, alcool izopropilic ; insolubile în apă.

V. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3-izo-butil-tioureea

Se lucrează în același mod, luându-se în lucru 1,46 g (0,02 moli) izo-butilamină. Prin recristalizare din n-hexan se obțin 4,80 g (Rdt = 73,52%) cristale aciculare, slab galbene, cu pt = 113°. Solubile la rece în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic, benzen, acetonă, cloroform, DMSO, DMF și la cald în n-hexan ; insolubile în apă.

VI. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3,3-di-izo-butil-tioureea

Tehnica de lucru asemănătoare cu cea a compuşilor precedenți ; se folosesc la condensare 2,58 g di-izo-butilamină. După purificare din alcool metilic se obțin 5,50 g (Rdt = 75,90%) microcristale, albe, cu pt = 146° ; solubile la rece în benzen, cloroform, acetonă, dioxan, DMSO, DMF și la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic ; insolubile în apă.

VII. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3-ciclohexil-tioureea

Metoda de lucru este identică, folosindu-se 1,98 g (0,02 moli) ciclohexilamină. Produsul brut se purifică prin recristalizare din alcool metilic, obținându-se 4,80 g (Rdt = 68,77%) microcristale albe-strălucitoare, cu pt = 161°, solubile la rece în cloroform, DMF și la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic, acetonă, dioxan, benzen ; insolubile în apă.

VIII. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3-benzil-tioureea

Se aplică aceeași tehnică de lucru, la condensare fiind necesare 2,15 g (0,02 moli) benzilamină. Recristalizarea din alcool izo-propilic are ca rezultat 4,80 g (Rdt = 66,58%) cristale aciculare, albe, cu pt = 147°. Solubile la rece în alcool metilic, acetonă, benzen, cloroform, DMF, DMSO și la cald în alcool etilic, alcool n-propilic, alcool izopropilic, etilenglicol ; insolubile în apă.

IX. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3,3-dibenzil-tioureea

Se lucrează în același mod cu 3,93 g (0,02 moli) dibenzilamină. După purificare din alcool n-propilic, se obțin 5,20 g (Rdt = 57,70%) cristale albe, cu pt = 165°. Solubile la rece în acetonă, cloroform, DMF și la cald în benzen, dioxan, insolubile în apă.

X. 1-(3, 4, 5-trimetoxibenzoil)-3-feniletil-tioureea

Modul de lucru similar compuşilor precedenți, utilizându-se la condensare 240 g (0,02 moli) feniletilamină. Produsul brut se purifică prin recristalizare din alcool n-propilic, obținându-se 4,35 (Rdt = 58,08%) cristale aciculare, albe, strălucitoare, cu pt = 129°. Solubile la rece în benzen, acetonă, cloroform, dioxan, DMSO, DMF și la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool n-propilic, etilenglicol ; insolubile în apă.

CONCLUZII

Au fost obținute zece tioureide N. substituie ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic prin condensarea izotiocianatului de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil cu diferite amine alifatic primare și secundare.

Produșii sintetizați nu sînt citați în literatura de specialitate consultată.

Verificarea structurii acestor tioureide, dedusă prin sinteză a fost efectuată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrele în I.R.

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR AL., MIU C., CIONGA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, 25, 2, 123—128.
2. FURHENMEIER A. și colab. — *Experientia*, 1953, 9, 331
3. KLOHS M. W., DRAPER M. D., KELLER E., PETRACEK F. J. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 4 867.
4. GOLDBERG M. W., TEITEL S. — Brevet S.U.A., 2 879 293, 1959, CA 53, 1959, 16 066 i.
5. KUEHNE M. E., LAMBERT B. F. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 4 278.
6. * * * — Brevet ungar 17 169, 1962, CA 57, 1962, 11 314, d.
7. KRAUPP O., SCHLOEGL K. — Brevet austriac 221 432, CA, 60, 1964, 15 786 g.
8. GARCIA A. A., RAMON C. J., BERJEJO L. J. — Brevet R. F. Germania, 2 545, 329, 1976.
9. BAYERLE R. și colab. — Brevet S.U.A. 3 959 281, 1976, CA, 35, 1976, 123 973 g.
10. TREPANIER D. L., SUNDER S. — Brevet S.U.A. 3 919 215, 1975, CA. 64, 1976, 121 906 t.
11. BARTH H., GEBHARD G., KIESEWETTER R., MUELLER M. — *Pharmazie*, 1962, 17, 351—6.
12. SCHMITT K., HOFFMANN I. — Brevet R. F. Germania, 2 131 034, 1973.
13. BORSY J., FEKETE M., CZIZMADIA Z. — *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1961, 19, 27.
14. DURANT G. J., SMITH G. M., SPICKETT R. G. W., WRIGHT S. H. B. — *J. med. Chem.*, 1966, 9, 26.

Articol intrat în redacție la 15.III.1978

Indicele de clasificare : 615.762.6

SUMMARY

Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacșu — INVESTIGATIONS ON THE ALKOXY-BENZOIC ACIDE SERIES. II. 3, 4, 5-TRIMETOXYBENZOIL THIOURIDE

The description is given of the preparation of ten new N-substituted thiourides of 3, 4, 5-trimetoxibenzoic acid.

The structure of the compounds was verified by quantitative analysis of the elements and confirmed by spectrography in infrared light.

РЕЗЮМЕ

Ал. Миссир, В. Зотта, Мария Някшу — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ II. 3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОИЛ-ТИОУРЕИДЫ

В статье описывается приготовление новых 10 Н-тиоуреидов заменяющих 3,4,5-триметоксibenзойную кислоту.

Структура этих производных была проверена при помощи количественного анализа элементов и подтверждена спектрографически в инфракрасных лучах.

RECENZII

FARMACIA NATURII

Florentin Crăciun, Ovidiu Bojor, Mircea Alexan

Editura „Ceres“, București, 1976, vol. I, 366 p.

Amplasarea geografică a României îi conferă un relief foarte variat, cu regim climateric favorabil vegetației abundente și diversificate. În România există cca 3600 de specii, dintre care peste 700 sînt folosite, fie de medicina tradițională, fie de cea științifică. Cu drept cuvînt, covorul vegetal al țării noastre este privit ca unul din cele mai interesante din Europa, teritoriul României fiind locul de întîlnire a trei tipuri de vegetație, dispuse în proporții neegale, caracteristice Europei centrale, regiunii mediteraneene și, respectiv, stepelor eurasiatice. Flora Europei centrale constituie grosul vegetației spontane, ea întinzîndu-se spre nord-vest, din crestele Carpaților pînă spre pustele Tisei iar, la sud-est, pînă la cîmpiile Munteniei, Moldovei și Dobrogei. În număr mai redus, flora mediteraneană este reprezentată în Banat, Oltenia și Dobrogea, în timp ce elementele componente din flora stepelor se întîlesc în Bărăgan, Dobrogea și nordul Moldovei.

Această varietate a vegetației României a oferit, din toate timpurile, specialiștilor, un vast domeniu de cercetări complexe bazate, în mare măsură, pe tradițiile poporului nostru în arta vindecării, pe observația atentă făcută de țăranul român, cu deosebit rafinament, cu intuiție ingenioasă și cu înclinație pentru experimentul practic. Rezultatele acestor căutări formează fondul etnobotanicii naționale care, împreună cu iatrosafia, au situat medicina românească alături de prestigioasele școli din occident cu îndelungată și unanim recunoscută tradiție.

Este știut că terapia prin plante medicinale nu constituie creația actualului secol și nici un rezultat al cercetărilor întreprinse în cele două milenii ale erei noastre. Ea își are obîrșia cu mii de ani în urmă, în prima societate omenească, comuna primitivă. Din acele îndepărtate timpuri și pînă nu de mult, fitoterapia a parcurs un drum lung, deosebit de anevoios. Preluînd și valorificînd tradițiile populare, terapia empirică rațională a reușit, de-a lungul mileniilor, să înfrîngă gîndirea animistă, care sufocase adeseori, prin misticism și practici obscurantiste, virtuțile reale ale drogurilor vegetale și să devină astfel un aliat real și de nădejde al omului suferind.

Cercetările științifice întreprinse în ultimele decenii, atît pe plan mondial, cît și în țara noastră, au dovedit cu prisosință că plantele folosite în medicina populară continuă să furnizeze o gamă largă de agenți terapeutici deosebit de valoroși. Asemenea studii au deschis noi perspective valorificării pe scară superioară a importanțelor resurse de plante medicinale din România.

Fitoterapia modernă este rezultatul unei riguroase selecții, operate fără întrerupere în concepția și practica medicală, al însușirii și aplicării elementelor de progres născute în etapele istorice parcurse. Ea are la bază un sumum de cunoștințe și de date pe care biologia, chimia vegetală, farmacognozia și farmacodinamia le-au acumulat, cu precădere, în ultima jumătate de secol.

Dezvoltată în paralel cu chimioterapia, pe care o completează în chip magistral, fitoterapia — această atît de actuală și totuși atît de veche latură a medicinei și farmaciei moderne — constituie un inepuizabil izvor de remedii prețioase la care omul suferind poate și trebuie să facă apel în cît mai frecvente cazuri.

Trista experiență pe care a trăit-o omenirea, ca urmare a folosirii intensive a medicamentelor de sinteză, deosebit de active, dar adeseori neașteptat de periculoase, a accentuat în și mai mare măsură necesitatea reîntoarcerii la acel

vast arsenal de remedii, foarte prețioase și perfect tolerate de organism, pus la dispoziție de fitoterapie. Statisticile din ultima vreme arată că peste 30% din totalul produselor farmaceutice aflate la îndemîna omului se obțin din sau au în compoziția lor principii active de origine vegetală.

În actualele condiții din țara noastră, cînd conducerea de partid și de stat a stabilit printre obiectivele majore ale economiei naționale și valorificarea pe o treaptă superioară a plantelor medicinale indigene, cunoașterea științifică și exactă a întregului proces pe care-l parcurge o plantă medicinală, din momentul cultivării și pînă la transformarea sa în remediu terapeutic de înaltă eficacitate, se impune ca o necesitate de prim ordin.

În spiritul acestor indicații se înscrie și inițiativa celor trei autori ai lucrării „Farmacia naturii”, al cărei prim volum a apărut la sfîrșitul anului 1976 în Editura „Ceres” din București.

„Faptul că pe întreaga noastră planetă, începînd cu adîncul mărilor și oceanelor și pînă la vîrfurile înalte ale munților, cresc spontan și se cultivă plante — se spune în „Cuvîntul înainte” — între care foarte multe adevărate colecții vii de principii active, ne-a sugerat titlul lucrării „Farmacia naturii”. Acest titlu nu trebuie interpretat însă în mod simplist, în sensul întoarcerii la trecut, de altfel imposibilă. Dorința noastră este de a atrage atenția asupra unui tezaur de principii active atît de utile pentru terapeutică și totodată atît de puțin nocive pentru organism, pe care le conține această imensă farmacie. Intenția noastră este de a face cunoscute o serie de plante din țara noastră folosite în trecut sau în prezent pentru prevenirea sau vindecarea unor afecțiuni și de a îmbogăți nomenclatorul de plante medicinale, în vederea diversificării medicamentelor de origine vegetală”.

Totodată, s-a urmărit să se combată diferite opinii eronate care mai persistau în legătură cu efectele terapeutice ale unor plante utilizate empiric, să se risipească „miracolul” ce învăluie încă acele așa-zise „panacee universale” și, mai ales, să se încerce a se explica, pe baze științifice, relația dialectică dintre principiul activ sau complexul de principii active din plante și acțiunea lor farmacodinamică, într-un cuvînt să se prezinte, de pe poziția obiectivității științifice verificate, toate mutațiile survenite și în această direcție ca urmare a investigațiilor agrobiologice, biochimice și farmacodinamice asupra plantelor medicinale. Așadar, în raport cu concluziile studiilor întreprinse, vor fi reanalizate acele „specii clasice” care nu mai prezintă în zilele noastre decît un interes minor, în timp ce exemplarelor privite pînă nu demult ca nemedicinale li se vor putea scoate în evidență virtuțile terapeutice.

„Farmacia naturii” este o lucrare vastă, concepută în două volume, care totalizează aproape 1 000 de pagini.

Volumul I, la care ne referim, este alcătuit din două capitole distincte: partea generală și partea specială.

Partea generală introduce pe cititor în descifrarea și înțelegerea materialului pe care autorii îl abordează în continuare, în partea specială, sub formă de prezentări monografice.

Prin conținutul celor patru capitole ce alcătuiesc partea generală, se realizează un tablou sinoptic al celor mai importante aspecte medicale, farmaceutice și economice pe care le ridică, în etapa actuală, valorificarea superioară a plantelor medicinale.

În primul capitol „Principalele specii de plante utilizate în fitoterapie” sînt prezentate succint, folosind drept clasificare criteriul grupelor terapeutice, plantele curent folosite în: boli ale aparatului cardiovascular, respirator, digestiv și urinar; sînt amintite de asemenea speciile medicinale adjuvante în tratamentul bolilor metabolice și al reumatismului, cele folosite în diferite afecțiuni ale aparatului genital, în bolile infecțioase, în terapia externă etc.

O atenție deosebită a fost acordată condițiilor pe care trebuie să le îndeplinească produsele de origine vegetală, înscrise în cel de-al doilea capitol intitulat: „Calitatea produselor din plante medicinale și factorii care o determină”, aprecierea calității făcîndu-se în raport cu următorii parametri: puritatea produsului, aspectul său comercial și conținutul în principii active.

Capitolul următor tratează o problemă esențială pentru obținerea unor produse vegetale de calitate superioară, respectiv stabilirea „căilor de creștere a gradului de acumulare a principiilor active, acesta fiind în funcție de factori ca: zonarea plantelor medicinale și aromatice luate în cultură; respectarea tehnologiilor de cultură; timpul optim de recoltare; selecția și ameliorarea materialului biologic; condițiile ce trebuie respectate la transportul și pregătirea plantelor pentru uscare;

modul în care se efectuează uscarea și depozitarea. Capitolul se încheie cu schițarea perspectivelor existente în domeniul creșterii calității produselor din plante medicinale în raport cu prevederile stabilite în amplul program elaborat pentru îmbunătățirea activității de producere și valorificare superioară a plantelor medicinale și aromatice într-o concepție unitară, reglementat prin decretul Consiliului de Stat nr. 114/1975.

Ultimul capitol al părții generale se ocupă de eficiența economică a plantelor medicinale și aromatice, care este strâns condiționată de recoltarea și prelucrarea plantelor medicinale din flora spontană și de culturile de plante medicinale.

Partea specială, care reprezintă 90% din cuprinsul volumului, cuprinde monografiile principalelor specii medicinale, cu respectarea succesiunii sistematice a familiilor, genurilor și speciilor, conform Florei R.S.R., cu foarte mici excepții, în cazul acelor specii mai puțin importante, ce sînt inserate la sfîrșitul familiei respective. Fiind vorba de o lucrare de utilitate practică autorii au prezentat caracterele de recunoaștere și pentru unele specii care nu se utilizează în țara noastră, dar sînt solicitate la export. Prezentarea monografiilor se face în baza următoarelor criterii : caractere de recunoaștere, ecologie și răspîndire, recoltare din flora spontană și, respectiv, tehnologie de cultură, pregătirea produsului în vederea prelucrării, compoziție chimică, acțiune farmacodinamică și utilizarea terapeutică. Familiile descrise în acest volum fac parte din încrengătura ciupercilor, lichenilor, mușchilor, pteridofitelor și a spermatofitelor cu subîncrengătura gimnospermelor și 60 de familii din angiosperme.

În ceea ce privește nomenclatura adoptată, s-a recurs la denumirile populare din cele 12 volume ale Florei R.S.R., iar pentru evitarea confuziilor s-a urmărit să se pună bazele unei nomenclaturi tehnice românești, luîndu-se ca etalon denumirile cele mai uzitate.

Monografiile sînt ilustrate de numeroase desene în alb-negru (67 de figuri) și de 30 de planșe distincte în alb-negru sau colorate sugestiv, reprezentînd planta în totalitate sau unele organe ale sale.

Prin numărul mare de specii prezentate în această lucrare, autorii au intenționat să sublinieze diversitatea acestei avuții naturale care nu reprezintă însă nici 20% din flora României. Așadar, multe specii așteaptă noi cercetări sistematice, fitochimice, agrobiologice și farmacodinamice pentru a li se stabili eventualele virtuți terapeutice, ceea ce le va da dreptul să intre în rîndul mării familii a plantelor medicinale.

În ultima parte a volumului I sînt inserate anexe și tabele. Astfel, o primă anexă cuprinde enumerarea și definirea formelor de administrare a plantelor medicinale : pulberi, infuzii, macerate, decocturi, tincturi, extracte, ape aromatice, siropuri, vinuri medicinale, inhalatii, cataplasme sau prîșnițe, băi aromatice etc. Urmează un tabel cu principalele utilizări terapeutice ale plantelor medicinale descrise, în care speciile sînt dispuse în ordinea alfabetică a denumirii științifice. Tabelul mai cuprinde denumirea românească, materia primă folosită (*tubera, herba, flores, folium, cortex, radix, stipites, rhizoma, strobuli, semen, turiones*), indicațiile terapeutice ale produsului și, în sfîrșit, forma farmaceutică și modul de administrare. Pentru ușurarea parcurgerii și înțelegerii materialului, autorii au tipărit un dicționar cu termenii medicali utilizați și un alt dicționar cu termenii botanici. Un tabel sinoptic înscrie perioadele optime de recoltare a plantelor din flora spontană și tot sub formă de tabel sînt prezentate condițiile de uscare a plantelor medicinale și aromatice (naturale și artificiale), randamentul la uscare, partea de plantă folosită. La sfîrșitul volumului s-a tipărit un index de denumiri populare, cu ajutorul cărora se poate repera planta ce interesează. Volumul se încheie cu o bibliografie selectivă, alcătuită din 78 de titluri, numărul surselor de informare fiind în realitate, evident mult mai bogat.

„Farmacia naturii” beneficiază de o prezentare grafică superioară, cu o supracopertă sugestivă, policromă, executată de Andrei Olșufiev, cu o bogată iconografie alb-negru și color, realizată de dr. O. Bojor. Redactarea atentă și îngrijită aparține inginerului Georgeta Săbădeanu, iar tehnoredactarea bine ordonată a fost semnată de Virgil Andreica. Controlul științific este asigurat de prof. dr. doc. Dumitru Dobrescu, decanul Facultății de farmacie din București.

Rezultat al unei colaborări fructuoase între diferiți specialiști : inginer agronom, farmacist și biolog, fapt care se reflectă în modalitatea de abordare complexă a acestui vast cîmp de investigație oferit de plantele medicinale, „Farmacia naturii” — așa cum afirmă în prefața volumului și academicianul Aurel Moga, președintele Academiei de Științe Medicale, adept hotărît al fitoterapiei — va constitui un îndrumător prețios atît pentru specialiști (medici, farmaciști, agronomi, biologi etc.),

cît și pentru toți cei ce sînt preocupați de cunoașterea valorii terapeutice a plantelor medicinale din țara noastră.

Astfel se explică și interesul cu totul deosebit pe care l-a suscitat, nu numai în rîndul specialiștilor, dar și al publicului larg, apariția cărții „Farmacia naturii“, al cărei prim volum, deși editat într-un tiraj de masă de 25 300 de exemplare, s-a epuizat în foarte scurt timp.

Cel de al doilea volum, aflat sub tipar, va continua și completa, pe parcursul celor cca 500 de pagini, descrierea speciilor în ordine sistematică și va cuprinde totodată o serie de importante date referitoare la utilizarea speciilor în scopuri terapeutice, forme de ceaiuri pentru diferite afecțiuni, indicații, privind recoltarea plantelor din flora spontană, recomandări practice pentru cultura plantelor medicinale, reguli de comportare și primul ajutor în caz de intoxicații cu plante etc. Există toate premisele ca el să suscite același justificat interes, consecință firească a importanței ce se acordă în țara noastră unei probleme atît de vechi și totuși mereu actuale — fitoterapia.

Graziella Baicu

FARMACIA NATURII (VOL. II)

Florentin Crăciun, Ovidiu Bojor, Mircea Alexan

Editura „Ceres“, București, 366 p.

La scurt timp de la apariția primului volum din „Farmacia naturii“, primit și consultat cu deosebit interes atît de specialiști, cît și de publicul larg — din ce în ce mai interesat în remediile terapeutice furnizate de plantele medicinale — autorii au dat la iveală, așa cum își propuseseră, volumul al II-lea al acestei lucrări.

Conținutul său reprezintă, în primul rînd, continuarea părții speciale, respectiv, descrierea în ordine sistematică, în aproximativ 250 p., a altor specii medicinale importante (39 de familii de angiosperme), începînd cu familia *Plumbaginaceae* și încheind cu familia *Araceae* *.

Clasificarea plantelor s-a făcut după criteriile adoptate de „Flora R.S.R.“, ca și în cazul primului volum. Pentru uniformizarea lucrării, structura monografiilor referitoare la speciile mai importante sub raport terapeutic a urmat schema utilității în volumul I, iar celorlalte specii cu importanță medicinală mai limitată li s-a acordat un spațiu mult mai restrîns la sfîrșitul familiei respective. Pentru o cît mai largă accesibilitate și pentru a identifica cu mai multă ușurință conținutul, fiecare monografie este prefăcută de denumirea științifică în limba latină a produsului, denumirea sa populară în limba română și corespondentul respectiv în limbile franceză, germană, maghiară și rusă.

În partea a doua a lucrării sînt inserate cîteva capitole interesante dispuse sub formă de formule (ceaiuri medicinale) sau de tabele sinoptice (indicații utile privind folosirea în terapie a speciilor farmaceutice; perioadele optime de recoltare; condițiile de uscare și randamentele obținute; simptome și măsuri de prim ajutor în caz de intoxicații etc.).

Capitolul despre ceaiuri medicinale a fost conceput prin gruparea lor după aparatele, sistemele și afecțiunile cărora li se adresează, ca de exemplu: ceaiuri indicate în unele boli ale aparatelor: cardiovascular, respirator, digestiv, urinar și genital; în afecțiunile sistemului nervos; în diferitele maladii infecțioase, în tratamentele de uz extern. Capitolul referitor la ceaiurile medicinale se încheie cu 25 de formule puse la punct de întreprinderile Trustului „Plafar“ din Ministerul Agriculturii și comercializate sub formă de specialități.

În continuare, volumul înscrie un număr important de tabele sinoptice privind: întrebuițări terapeutice la 42 de plante medicinale mai larg utilizate (pre-

* În volumul I au fost prezentate specii din alte 60 de familii aparținînd subîncrîngăturii angiospermelor, pînă la familia *Umbelliferae*.

zentarea fiind făcută în cadrul a patru rubrici : denumire științifică și românească, materia primă, indicații, forme farmaceutice și mod de administrare) ; perioada optimă de recoltare pentru 47 de specii medicinale din flora spontană, cu menționarea părții care se recoltează ; condițiile de uscarea naturală și artificială a organelor recoltate de la 66 de specii medicinale și aromatice și randamentul acestora la uscare ; reguli de comportare și prim ajutor în cazul intoxicațiilor cu plante medicinale (toxice și mai puțin toxice sau iritante), cu precizarea simptomatologiei ; lista speciilor medicinale și aromatice cu valoarea meliferă și producția de miere în kilograme pe hectar obținută de la fiecare plantă în parte ; modele de deviz orientativ pentru lucrări agrotehnice în cadrul cărora este specificată tehnologia culturilor anuale și perene pentru flori, frunze, fructe și rădăcini și a celor anuale pentru părțile aeriene, semințe și scleroți, luându-se ca prototip, pentru exemplificare, cite o specie medicinală.

Prin conținutul acestor tabele sinoptice și prin cele două indexuri cu care se încheie volumul al II-lea (indexul alfabetic al denumirilor științifice și indexul denumirilor populare), lucrarea prezintă un caracter de mare utilitate practică.

Volumul dispune de o iconografie sugestivă alcătuită din 28 de planșe alb-negru și color, executate de însuși unul din autori, doctorul farmacist Ovidiu Bojor, ilustrând foarte sugestiv o serie de specii medicinale, și de alte 54 de desene în alb-negru, reprezentând planta în întregime sau diferite detalii ale sale (organe și părți din plantă).

Prin cele două volume ale lucrării, autorii au reușit ca, în aproximativ 700 de pagini, să sintetizeze un deosebit de valoros material de referință cu conținut teoretic și practic, punând la dispoziția specialiștilor și a altor persoane interesate în studierea, cunoașterea și valorificarea plantelor medicinale, un document prețios, inedit și atotcuprinzător.

Ideea autorilor de a elabora o asemenea lucrare răspunde imperativelor etapei actuale, ale cîincinalului revoluției tehnico-științifice, de valorificare pe scară superioară a avuțiilor naturale, putînd, în același timp, „să stimuleze cercetarea și aplicarea pe scară mai largă în țara noastră a bogatului tezaur de medicamente existente în farmacie pe care natura nu le pune la dispoziție“.

„În cele două volume — se afirmă de autori în prefața acestui al doilea volum — am urmărit să cuprindem majoritatea speciilor de floră spontană a țării noastre, iar indexul de aproape 700 de specii nu putem să-l considerăm încheiat. Pe măsura îmbogățirii materialului documentar cu noi date din istoria utilizării plantelor pe teritoriul patriei noastre, sperăm să majorăm acest index în ediția viitoare a lucrării noastre. Totodată, ca urmare a cercetărilor științifice din țara noastră în domeniul fitoterapiei, desigur că și alte specii considerate în prezent medicinale vor fi înscrise în acest index“. Iată o promisiune și un angajament pe care le așteptăm cu mult interes să fie concretizate în cît mai scurt timp.

Graziella Baicu

GROWTH AND GROWTH HORMONE (CREȘTEREA ȘI HORMONUL CREȘTERII)

Al doilea Simpozion internațional avînd ca temă hormonul creșterii, ținut la Milano la 5—7 mai 1971 511 pagini, figuri, tabele

Sus redacția **A. Pecile, E. E. Müller**, Excerpta medica sect. III, Amsterdam, 1972

Cartea conține toate textele complete ale lucrărilor prezentate la cel de al doilea Simpozion internațional despre hormonul de creștere, ținut în luna mai 1971. Lucrările au fost grupate pe teme, care reprezintă de fapt capitolele în număr de 7 ale acestei cărți. Aceste teme sînt următoarele : evoluția și hormonichimia, imunochimia și aspectele comparative, efecte *in vivo* și *in vitro*, factorul de sulfatare, somatomamotropina corionică umană, reglarea secreției, investigații clinice.

Considerarea acestor teme, respectiv capitole, indică faptul că simpozionul a inclus, în afara ultimelor descoperiri făcute în domeniul chimiei și biologiei hormonului de creștere, încă două cu caracter mai deosebit, și anume factorul de sulfatare și somatomotropina corionică umană. Includerea lor este rezultatul faptului că, în ultima vreme, s-a descoperit că acțiunea hormonului de creștere asupra cartilajelor este datorată parțial producerii și funcției factorului de sulfatare. Somatomotropina corionică umană este o proteină cu un singur lanț, care constă din 190 de aminoacizi, avînd o structură primară strîns înrudită cu hormonul de creștere pituitar al omului; din punct de vedere biologic, ea are o activitate lactogenică și una de inducere a creșterii, ca și acesta din urmă.

În general lucrările prezentate — în afara celor 42 de lucrări comunicate de invitați, au mai fost ținute alte 122 de comunicări scurte — au marcat progresele efectuate în domeniul de cercetare al hormonului creșterii de la primul simpozion, ținut cu 4 ani înainte. Secvența aminoacizilor a hormonului de creștere din organismul bovinelor este aproape complet cunoscută. A fost realizată sinteza unei proteine care are activități biologice similare cu hormonul de creștere uman. A fost clarificată reglarea secreției hormonului de creștere, atît la oameni, cît și la animale. În medicina clinică a fost stabilită, cu toată siguranța, eficacitatea acestui hormon în tratamentul nanismului hipopituitar.

Ortansa Fătăceanu

СО Д Е Р Ж А Н И Е

стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Адриана Попович, И. Папп, Мария Рогошкэ, Анна Арон — <i>Исследование по вопросам перемещения водорастворимых витаминов в присутствии некоторых вспомогательных препаратов</i>	129
Шт. Тэмэшдан, Теодора Станчу, Дениза Михеле — <i>Хроматографические исследования по вопросам смесей состоящих из стероидных гормонов Сообщение II</i>	137
Т. Гоннэ, Шт. Хобай, Л. Ровенберг — <i>Электроды ион-селективной жидкой оболочки для некоторых алкалоидов</i>	141
Лучия Мургу, Д. Добреску, С. Андронеску, Санда Якобаш — <i>Исследование по вопросу биологических запасов рутозида у человека состоящих из аптечных препаратов</i>	149
Петра Бан, Теодора Станчу — <i>К вопросу исследования стабильности стероидных гормонов с применением тонкослойной хроматографии. Сообщение II. Исследование эстрогенных гормонов</i>	155
Елена Кристя, Дойна Албулеску — <i>Исследование действия извлеченных из цветов <i>Robinia pseudacacia</i> L. флавонов на капиллярную проницаемость животных</i>	161
С. Леукуца, Лидия Попа, И. Швартц, Р. Поп, М. Кори, М. Ариешан, Летиция Попа, С. Кори — <i>Оценка биологических резервов фенобарбитала в таблетках</i>	165
Анета Вербуцэ — <i>Исследование окисления некоторых местного производства гидрогенизированных жиров, применяемых в аптечном обиходе</i>	171
Дойна Албулеску, Маделена Паладе, Флоаря Дрэган-Санток — <i>К вопросу ортодифеноловых производных, а также флавоновых производных, содержащихся в цветах <i>Robinia pseudacacia</i> L.</i>	177
Ал. Миссир, В. Зотта, Мария Някшу — <i>Исследование ряда алкоксибензойных кислот. Сообщение II. 3,4,5-триметоксибензоил тиюреиды</i>	183

РЕФЕРАТЫ

РЕЦЕНЗИИ

ОБЪЯВЛЕНИЯ

SUMAR

	<u>Pag.</u>
Lucrări originale. Cercetări experimentale	
Adriana Popovici, I. Papp, Maria Rogoșcă, Ana Aron — <i>Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile în prezența unor substanțe auxiliare</i>	129
Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele — <i>Cercetări cromatografice asupra amestecurilor de hormoni steroizi. Nota II</i>	137
T. Goina, St. Hobai, L. Rozenberg — <i>Electrozi membrane lichide ion-selectivi pentru unii alcaloizi</i>	141
Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș — <i>Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutozidului din unele preparate farmaceutice</i>	149
Petra Ban, Teodora Stanciu — <i>Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota II. Cercetarea hormonilor estrogeni</i>	155
Elena Cristea, Doina Albulescu — <i>Cercetări privind acțiunea flavonelor izolate din florile de Robinia pseudacacia L asupra permeabilității capilare la animal</i>	161
S. Leucuța, Lidia Popa, I. Schwartz, R. Pop, M. Kory, M. Arieșan, Letiția Popa, S. Kory — <i>Evaluarea biodisponibilității fonobarbitalului din comprimate</i>	165
Aneta Verbuță — <i>Studiul oxidării unor grăsimi hidrogenate indigene cu utilitate în tehnica farmaceutică</i>	171
Doina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan-Saitoc — <i>Contribuții la studiul derivaților ortodihidroxi fenolici și al compușilor flavonici din florile de Robinia pseudacacia L.</i>	177
Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacșu — <i>Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. II. 3,4,5-trimetoxibenzoil-tioureide</i>	183

Referate

Recenzii

Anunț

„Taxele poștale achitate conform aprobării D.G.P.Tc. nr. 137/10 335/1977“

EDITURA MEDICALĂ



I. P. Informația c. 426

41.500

1979 FEB 2 21

Lei 6

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMANIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil :	prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunt :	prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție :	conf. VASILICA ANTONESCU
	prof. Șt. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), farm. ANA BERCHET, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRAU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, conf. D. MONCIU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE - DECEMBRIE 1978

CONTENTS

General Reports

Page

- T. Constantinescu, Ștefania Enache, R. Vasiliev — *Contributions to the Determination of Unknown Samples of Basic Drugs by Thin Layer Chromatography* 193

Original Works. Experimental Investigations

- Gh. Morait, Laurenția Petroniu, Crina Popa — *Contributions to the Spectrophotometric Determination of Romergan. Note II* 205
- I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu — *Spectrophotometric Method for the Determination of Carbon monoxide in the Air (Ciuhandu method, modified)* 213
- Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Valeria Butnaru — *A New Method for the Determination of Bile Pigments in Biological Fluids* 219
- Matilda Rosetti, Denisa Mihele — *Investigations Concerning the Influence of Certain Vitamins on Glutamate Oxalacetate Transaminase (GOT) Activity* 227
- T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Ecaterina Radu — *Spectrophotometric Determination of Nitrogen Dioxide in Industrial Atmosphere* 233
- Viorica Tiniș, Maria Neamțu, I. Grecu — *I. Physico-Chemical Study of the Interaction of Some Drugs of the 8-Hydroxyquinone Class with Indigenous Bentonite* 237
- Elena Cristea, Al. Missir, Ioana Constantinescu — *Pharmacodynamic Study of Some Thiourea Derivatives. Note II* 245

Alphabetical Index of Subjects, Farmacia 1978

Alphabetical Index of Authors, Farmacia 1978



UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8. Sectorul VII — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXVI

OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE

1978

REFERATE GENERALE

Contribuții privind determinarea prin cromatografie pe strat subțire, din probe necunoscute, a medicamentelor bazice

T. Constantinescu *, Ștefania Enache **, R. Vasiliev

REZUMAT

Pentru determinarea medicamentelor bazice din probe necunoscute se propune un procedeu general, avînd la bază trei etape (confirmarea prezenței compușilor bazici și stabilirea clasei de compuși bazici; identificarea compușilor; certificarea identității). Sensibilitatea acestui procedeu a fost în general de 10^{-5} — 10^{-6} g/compus (depinzînd de procedeul folosit la identificare). Procedeul a fost verificat în cazul a 49 de produși (alcaloizi, fenotiazine, benzodiazepine, oxepine, cafeină, metadon și amfetamină).

Medicamente
Cromatografie

Posibilitatea identificării din probe necunoscute a unor medicamente bazice (alcaloizi, tranchilizante, antidepresive, stimulante etc.) a prezentat totdeauna interes, atît pentru practica farmaceutică (analiza produșilor), cît și pentru domeniile înrudite (toxicologie, medicină judiciară etc.).

În literatura de specialitate se găsesc menționate numeroase tehnici de lucru ce se referă, în cea mai mare parte, la determinarea acestor compuși din medii biologice (1—43). În acest scop, sînt propuse procedee care au la bază determinările prin cromatografie pe strat subțire (CSS) (1—13, 21, 23, 25, 29, 30, 33, 34, 37, 39—43), prin gazcromatografie (GC) (11, 14, 15, 17—20, 23—28, 31—38) sau prin ambele tehnici (11, 17, 23, 25, 33, 34, 37). Recent, dat fiind performanțele cromatografiei de înaltă presiune pe coloană sau ale „CSS de mare performanță”,

* ICECHIM — Centrul de chimie fizică, București.

** Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București.

aceste tehnici deși încă costisitoare (ca urmare a aparaturii pe care o implică) sînt indicate și în analizele menționate (29, 30, 44—52).

În lucrarea de față ne-am propus să prezentăm un procedeu general, destinat determinării compușilor bazici din probe necunoscute, indiferent de natura și/sau proveniența lor (probe solide, lichide, extracte biologice, pulveri și/sau comprimate etc.). Dat fiind însă numărul mare al compușilor farmaceutici bazici, problemele care le ridică astfel de analize sînt multiple. Ele se pot rezolva mult mai ușor, dacă se va răspunde la o serie de aspecte esențiale, cum ar fi: în primul rînd, certificarea prezenței compușilor bazici și apoi, indicarea clasei de compuși bazici căreia îi aparține proba. Rezolvarea ultimului aspect va facilita în mare măsură determinările, reducînd din numărul posibilităților privind identitatea.

Pentru rezolvarea problemei ne-am propus a folosi în special CSS, tehnică simplă, ieftină, accesibilă laboratoarelor.

Cercetările sistematice întreprinse în sensul celor menționate mai sus au permis elaborarea unei tehnici de lucru în trei etape: a) în etapa I se realizează, prin extracții selective și analiză CSS, certificarea prezenței compușilor bazici și, respectiv, identificarea clasei din care acestea fac parte; b) în etapa a II-a se identifică prin CSS individual fiecare din compușii prezenți; c) în etapa a III-a se confirmă dacă este necesar identitățile stabilite, recurgîndu-se la alte experimentări (derivatizări preliminare sau „reacții *in situ*” prin CSS, analize GC, analize spectrale etc.). Procedul menționat a fost verificat în situația a 49 de compuși bazici (tabelul I).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Compușii experimentați sînt menționați în tabelul I. Ei au provenit de la diferite firme producătoare iar alții au fost sintetizați de noi (sulfoxizii fenotiazinelor — 53; oxinicotina, cotinina — 54). Puritatea lor a fost verificată preliminar prin metodele curente, inclusiv cele cromatografice.

MODUL DE LUCRU

Etapile analizei și secvența operațiilor sînt prezentate în schema din figura 1.

Etapa I: în funcție de natura probei, lichidă sau solidă, aceasta se extrage L/L sau S/L (la pH ~ 2—3 cu CHCl_3 , reținîndu-se extractul apos. În continuare, faza apoasă se alcalinizează (pH ~ 8—9) și se extrage L/L cu CHCl_3 . Extractul cloroformic se usucă pe Na_2SO_4 anhidru, se filtrează și se concentrează sub vid sau sub azot pînă la 0,5—0,1 ml (în funcție de concentrația inițială a probei). Din extractul cloroformic concentrat se aplică 5—10 μl în 1—3 concentrații (în ordine crescătoare) pe linia de start a unei cromatoplăci, care este apoi dezvoltată folosindu-se ca fază mobilă S_1 sau S_2 . După uscare în atmosfera camerei, cromatoplaca se detectează în următoarea secvență de operații: $\text{D}_1 \rightarrow \text{D}_2 \rightarrow \text{D}_3 \rightarrow \text{D}_4$ (între pulverizări, cromatoplaca se usucă ~ 5 minute în atmosfera camerei, după care se examinează în lumină UV la 360 nm). În funcție de rezultatele la detectare (tabelul II) se stabilește clasa de compuși bazici prezenți în probă.

Etapa a II-a: pe linia de start a uneia sau mai multor cromatoplăci (în funcție de numărul claselor de compuși bazici prezenți) se aplică 5—10 μl din extractul cloroformic și alături standardele respective (în funcție de clasa compușilor ce se analizează). În continuare, cromatoplăcile se dezvoltă și se detectează astfel: a) se folosesc fazele mobile S_1 sau S_2 și se detectează cu D_1 , apoi cu D_4 și în fine din nou cu D_1 în cazul alcaloizilor și, în general, al tuturor com-

Tabelul 1

Compușii studiați
Comportarea cromatografică (în condițiile în care se separă și pot fi detectați corespunzător)

Clasa de compuși	Compusul	Rf × 100				Detectare		
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	D ₂	D ₃	D ₄
Alcaloizi	Papaverină	—	88	—	—	—	—	R
	Narcotină	—	73,33	—	—	—	—	R
	Nicotină	—	68	—	—	—	—	R
	Heroină	—	60	—	—	—	—	R
	Scopolamină	—	56,66	—	—	—	—	R
	6-Acetilmorfină	—	54	—	—	—	—	R
	Cotinină	—	53,66	—	—	—	—	R
	Dionină	—	52	—	—	—	—	R
	Codeină	—	50	—	—	—	—	R
	Morfină	—	40	—	—	—	—	R
	Atropină	—	34	—	—	—	—	R
	Hiosciamină	—	34	—	—	—	—	R
	Nornicotină	—	35,33	—	—	—	—	R
	Oxinicotină	—	5,33	—	—	—	—	R
Fenotiazine	Flufenazin decanoat	94	—	86	—	G—Po	M	R—M
	Flufenazin decanoat-sulfoxid	25	—	7,5	—	R	M	R—M
	Levomepromazin	87	—	52	—	Vi	M	R—M
	Levomepromazin sulfoxid	43	—	10	—	AR	M	R—M
	Cloracizin	81	—	80	—	R	M	R—M
	Cloracizinsulfoxid	72	—	7,5	—	R	M	R—M
	Clorpromazin	77	—	50	—	R	M	R—M
	Clorpromazin sulfoxid	34	—	7	—	R	M	R—M
	Tioridazin	70	—	40	—	Al—Ve	Al—M	R—M
	Tioridazin-monosulfoxid (în nucleu)	22	—	6	—	G—M	M	R—M
	Romergan	67	—	43	—	R—Po	M	R—M
	Romergansulfoxid	30	—	7,5	—	R	M	R—M
	Triflupromazin	66	—	50	—	G—Po	M	R—M
	Triflupromazinsulfoxid	42	—	10	—	R—Po	M	R—M
	Torecan	62	—	34	—	Al—Ve	M	R—M
	Torecanmonosulfoxid (în catenă)	32	—	—	—	Vi	Vi—M	R—M
	Torecanmonosulfoxid (în nucleu)	30	—	—	—	G—M	M	R—M
	Torecandisulfoxid	12	—	—	—	R	M	R—M
	Stemetil	59	—	34	—	R	M	R—M
	Trifluoperazin	55	—	38	—	G—Po	M	R—M
	Trifluoperazinsulfoxid	27	—	0	—	R—Po	M	R—M
Benzodiazepine	Nobrium	—	—	—	81	M	M	R
	Diazepam	—	—	—	73	—	G	R
	Nitrazepam	—	—	—	56	—	G	R
	Clordiazepoxid	—	—	—	47	—	G	R
	Dalmadorm	—	—	—	42	—	G	R
Dibenzazepine	Imipramină	81	73	—	—	—	Al—Ve	R
	Trimipramină	90	82	—	—	—	Al—Ve	R
Oxepine	Sinequan (cis + trans)	81	73	—	—	—	G	R

Clasa de compuși	Compusul	Rf × 100				Detectare		
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	D ₂	D ₃	D ₄
Alți compuși bazici	Cafeină	66	65	—	—	—	—	R
	Metadon	72	70	—	—	—	—	R
	Benzedrină* (amfetamină)	77	73	—	—	—	—	R
	Procaină*	65	62	—	—	—	—	R
	Tetracaină	70	67	—	—	—	—	R
	Efedrină*	35	33	—	—	—	—	R

Al — albastru; G — galben; M — maroniu; Po — portocaliu; R — roșu; Ve — verde; Vi — violet

* Se detectează mai specific cu D₅ sau D₆

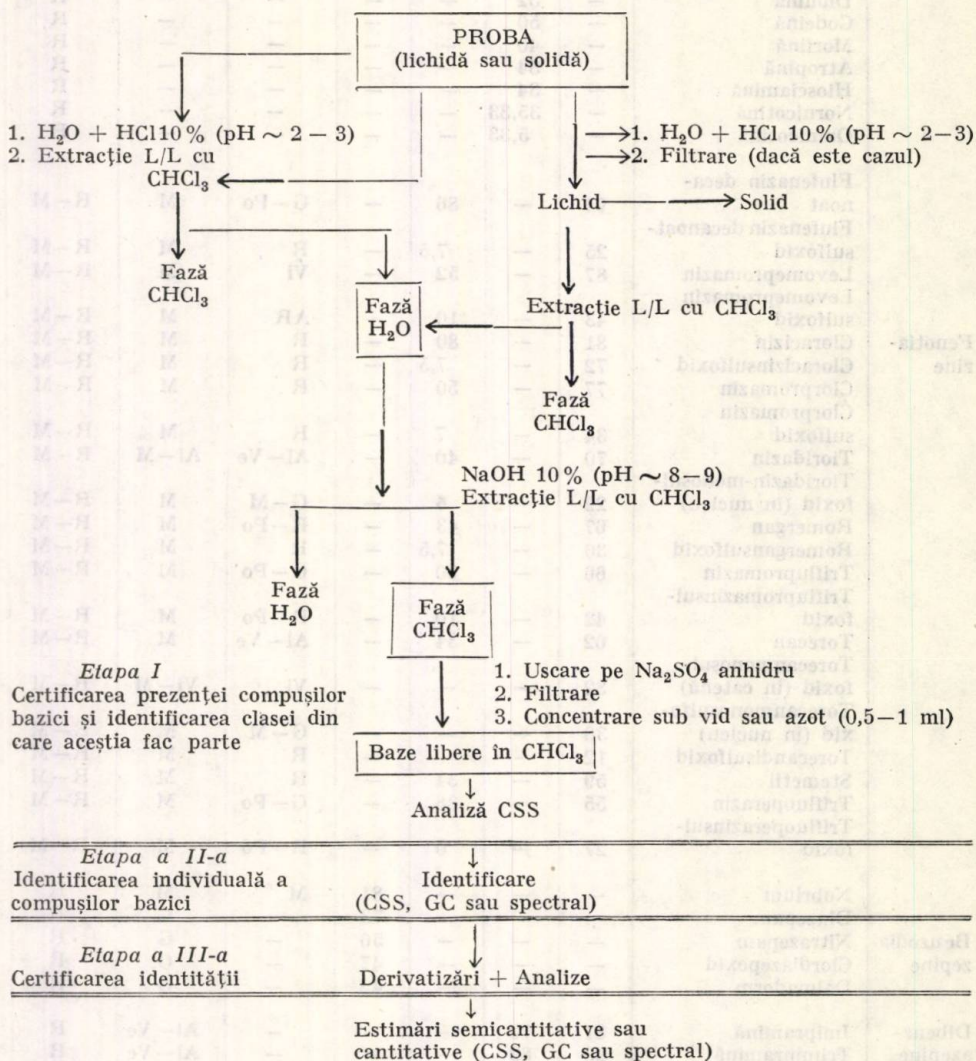


Fig. 1. — Principiul de lucru și secvența operațiilor în vederea identificării medicamentelor bazice din probe necunoscute.

pușilor bazici ; b) se dezvoltă cu S_1 sau S_3 și se detectează cu D_1 , apoi cu D_2 și din nou cu D_1 în cazul fenotiazinelor ; c) se dezvoltă cu S_1 sau S_3 și se detectează cu D_3 și apoi cu D_1 în cazul dibenzazepinelor și oxepinelor ; d) se dezvoltă cu S_4 și se detectează într-o succesiune de operații cu $D_1 \rightarrow D_3 \rightarrow D_1 \rightarrow D_4$ în cazul benzodiazepinelor.

Interpretarea rezultatelor se face în funcție de valorile Rf și comportarea la detectare, comparativ cu standardele aplicate pe aceeași cromatoplacă.

Tabelul II

Comportarea la detectare a unor clase de compuși bazici

Clasa de compuși bazici	D_2	D_3	D_4	D_5	D_6
Alcaloizi	—	—	R	—	—
Fenotiazine	Culori de nuanțe diferite	M	R—brun	Culori de nuanțe diferite *	Culori de nuanțe diferite *
Benzodiazepine	—	G—murdar	R	—	—
Dibenzazepine	—	Al—Ve	R	—	—
Oxepine	—	G	R	—	—
Alți compuși bazici :					
— metadon	—	—	R	—	—
— cofeină	—	—	R	P	R—Vi
— efedrină	—	—	R	P	R—Vi
— amfetamină	—	—	R (slab)	P	R—Vi

* În funcție de substituentul din poziția doi : cînd acesta este H, Cl, CF_3 = nuanțe roșii ; cînd este OR = violet ; cînd este SR = albastru-verzui

În cazul procainei, după detectare cu D_4 se pulverizează cu D_5 , procedeu ce va certifica prezența acestui compus, evidențiind în același timp și alți compuși ce conțin gruparea $-NH_2$ (efedrină, amfetamină).

Pentru certificarea prezenței amfetaminei sau a efedrinei, pe o nouă cromatoplacă se aplică din nou proba, iar alături standardele, se dezvoltă cu S_1 sau S_3 și se detectează cu D_6 . Acest procedeu va evidenția, dealtfel, prezența și a procainei și/sau a efedrinei. Pentru certificarea rezultatelor se detectează în continuare cu D_4 și apoi cu D_5 .

Etapa a III-a : pentru certificarea identității, în funcție de necesitățile problemei, de cantitatea de probă avută la dispoziție și de rezultatele etapei a II-a de lucru, se poate apela la tehnicile de lucru care vor fi prezentate în cele ce urmează :

a) **Derivativări preliminare sau „reacții in situ” prin CSS.** Aceste determinări necesită concentrații mai mari de probă (minimum 1×10^{-4} g/compus) și au fost verificate pentru fenotiazine, dibenzazepine și alcaloizi (54). În figura 2 se găsesc descrise reacțiile menționate. Ele se pot efectua direct din extractul cloroformic (în cazul în care etapa a II-a de lucru a certificat prezența unui singur compus) ; după o separare prealabilă prin CSS (pe direcția a 2-a de dezvoltare) sau după izolare prin CSS preparativă (atunci cînd în probă se găsesc compuși din diferite clase ce ar putea stînji interpretarea rezultatelor). Condițiile de lucru au fost detaliate în lucrările anterioare (5 din 55).

b) **Analizele spectrale.** Astfel de determinări, exceptînd pe cele de fluorescență, necesită și ele concentrații mai mari de probă ($\sim 1 \times 10^{-3}$ g/compus pentru cele în IR și $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/compus pentru cele în UV). Ele se pot executa direct din extractul cloroformic (după evaporarea solventului și prelucrarea adecvată a rezidului) sau după izolare prin CSS preparativă (în cazul cînd etapa a II-a de lucru a indicat prezența unui amestec de compuși).

c) **Analizele GC** sînt indicate atunci cînd etapa a II-a de lucru a arătat prezența eventuală a unor compuși ce au interferat. Aceste determinări solicită de obicei concentrații mici de compuși (1×10^{-6} — 1×10^{-7} g/compus). Ele se pot face direct din extractul cloroformic sau prin cuplarea CSS cu GC în ambele sensuri, CSS $\rightarrow$ GC respectiv, după izolare prin CSS sau prin GC preparativă, în

cea ce privește condițiile GC de lucru, se pot aplica cele indicate în literatură în funcție de clasa de compuși identificați în etapele I și a II-a (11, 14, 15, 17—20, 23—28, 31—38).

Estimări semicantitative și/sau cantitative de concentrații. În acest scop, se poate apela la următoarele procedee: a) compararea cu standardele aplicate în

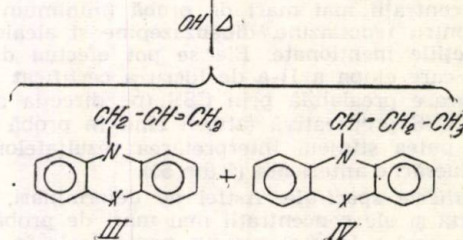
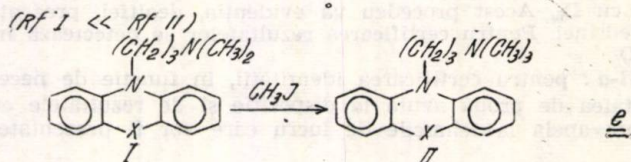
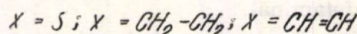
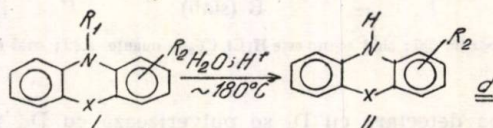
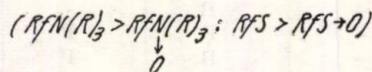
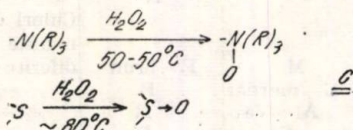
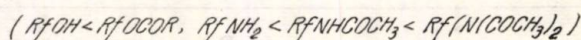
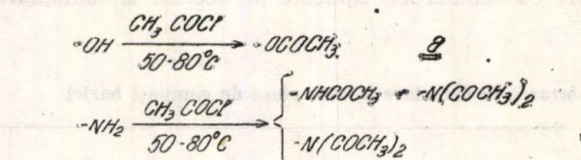


Fig. 2. — Principiul reacțiilor aplicate în vederea certificării identității: a, b — reacții de acetilare; c — reacție de oxidare; d — reacție de hidroliză; e — degradare Hoffmann, după transformare în prealabil în hidroxizi de amoniu cuaternar.

diferite diluții pe aceeași cromatoplacă cu proba de analizat (apreciere semicantitativă); b) analiza GC sau spectrală în UV (estimări cantitative). Aceste determinări se vor efectua după ce în prealabil compușii au fost identificați.

Condiții ale CSS

Faza staționară : silicagel G sau GF₂₅₄ (Merck), grosimea stratului de 250 μ , activat 1 oră, la 110°C.

Faza mobilă : S₁ — benzen-acetonă-alcool etilic-amoniac 25% (5:4:0,5:0,5 v/v) (53, 55); S₂ = toluen-acetonă-alcool metilic-amoniac 25% (4:4,5:1:0,5 v/v) (54, 56); S₃ = heptan (sau eter de petrol 30—60°)-benzen-acetonă-alcool metilic (2:4:3:1 v/v) (53); S₄ = benzen-eter etilic-cloroform-alcool metilic (2:4:3,5:0,5 v/v); S₅ = eter de petrol-toluen (5:5 v/v). Developările s-au făcut ascendent unidimensional, pe o distanță de 12 cm, în atmosferă saturată normal pentru S₁, S₂ și nesaturată pentru S₃, S₄, S₅.

Detectare : D₁ = fluorescență în UV (254 și 360 nm); D₂ = prin pulverizare cu un amestec format din 10 ml H₂SO₄ concentrat + 10 ml H₂O + 20 ml alcool etilic (53); D₃ = pulverizare cu o soluție apoasă 5% de K₂Cr₂O₇ diluată 1:1 (v/v) cu alcool etilic (înainte de utilizare); D₄ = R. Dragendorff (54—56); D₅ = p-dimetilaminobenzaldehidă 1% (g/v într-un amestec format din 75 ml metanol și 25 ml HCl 40%); după pulverizare, cromatoplașa se încălzește la 110°C; D₆ = ninhidrină 0,3% (g/v într-o soluție ce conține: 50 mg acetat de cadmiu + 5 ml apă + 2 ml acid acetic glacial + metiletilcetonă până la 50 ml); după pulverizare, se încălzește cromatoplașa la ~ 110°C.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În vederea stabilirii unui procedeu general de identificare a medicamentelor bazice dintr-o probă necunoscută, indiferent de natura ei, în cercetările noastre am inclus 49 de substanțe din diferite clase (tabelul I). Criteriul de alegere a fost interesul ce-l prezintă acești compuși atât pentru domeniul farmaceutic, cât și pentru cel toxicologic, biomedical, medicină judiciară etc. Experimentările sistematice întreprinse în acest scop au condus la o tehnică de lucru în trei etape (vezi tabelul I), detaliată la partea experimentală. În cele ce urmează vom discuta etapele acestei analize.

Etapa I, prin cele două extracții succesive (pH ~ 2—3 și 8—9) realizează în primul rând o separare selectivă a compușilor bazici de ceilalți produși eventual prezenți și, în același timp, o concentrare a acestora sub formă de baze libere. Din aceste motive, modul de lucru discutat — ce este indicat de altfel în cazul analizelor biologice — poate fi recomandat ca etapă preliminară în general, indiferent de natura și compoziția probei, deoarece experimental am constatat că toți cei 49 de compuși studiați pot fi izolați pe această cale. În continuare, analiza prin CSS, în funcție de rezultatele pozitive sau negative obținute la detecție, va certifica în primul rând prezența sau absența compușilor bazici, oferind și informații aproximative în ceea ce privește numărul compușilor. În al doilea rând, în funcție de comportarea la detecție se va putea stabili clasa de compuși bazici prezenți (vezi tabelul II). Condițiile de lucru prin CSS au fost astfel alese, încât să faciliteze aceste determinări, din următoarele considerente: I) deoarece toți cei 49 de compuși studiați prin structura lor favorizează interacțiuni puternice cu faza staționară (53, 56, 57), fazele mobile S₁ și S₂ sînt cele mai indicate a fi folosite, asigurînd în general deplasarea majorității compușilor de la start și dispunerea lor pe cromatoplașă pe întreg domeniul de valori R_f (0—1,0); II) detectarea prin procedeele D₁ → D₂ → D₃ → D₄ oferă condiții optime de identificare, relativ specifice pe clase de compuși (53—57) (vezi tabelul II). În acest sens, se remarcă selectivitatea detecției prin procedeul D₂ specific compușilor cu nucleu fenotiazinic, sulfurile colorîndu-se diferit în funcție de substituentul din poziția doi,

iar sulfoxizii în general în roșu (53). Detectia prin procedeul D_3 va permite evidențierea dibenzazepinelor, singurii compuși ce oferă colorații verzi-albăstrui. Reactivul Dragendorff (D_4) va evidenția toți compușii ce conțin gruparea amină, nuanțele de culoare obținute depinzând de natura produșilor (vezi tabelul II). Secvența de detecție descrisă ($D_1 \rightarrow D_2 \rightarrow D_3 \rightarrow D_4$) oferă astfel posibilitatea evidențierii pe o singură cromatoplacă a tuturor compușilor bazici prezenți, ultimul procedeu D_4 punând în evidență în final toți produșii ce nu fuseseră vizualizați prin procedeele anterioare (D_2 și D_3).

În ceea ce privește sensibilitățile în această etapă de lucru, ele au fost de $5-1 \times 10^{-6}$ g/compus, depinzând de procedeul de detecție aplicat (fiind simțitor îmbunătățite prin examenul după fluorescență în lumina UV, procedeul D_1).

Etapă a II-a este aceea în care se vor identifica propriu-zis compușii. În acest scop, condițiile CSS de lucru și, respectiv, standardele se vor alege în funcție de rezultatele obținute în prima etapă (condiționat de clasa compușilor bazici prezenți). Criteriile de identificare vor fi valorile R_f și comportarea la detectare, comparativ cu standardele aplicate pe aceeași cromatoplacă. În tabelul I au fost indicate valorile R_f ale compușilor în condițiile de fază mobilă care să realizeze separarea optimă în cadrul fiecărei clase. În același tabel se găsesc menționate și rezultatele la detectare prin procedeele descrise. Condițiile de lucru propuse au fost verificate anterior, lucrând separat cu fiecare clasă de compuși (53—57). A reieșit, astfel, că fazele mobile S_1 și S_2 , sau S_3 de la caz la caz (vezi tabelul I) permit o separare bună a compușilor din fiecare clasă (alcaloizi, fenotiazine, dibenzazepine și oxepine etc.). Benzodiazepinele se separă bine între ele utilizând ca fază mobilă S_4 , condiții de lucru în care dealtfel compușii din celelalte clase au în general R_f -uri $< 0,5$. În acest fel aceștia, chiar dacă vor fi prezenți, nu vor interfera.

Cafeina, efedrina și amfetamina se identifică cel mai adecvat în funcție de valorile R_f , folosind una din fazele mobile S_1 , S_3 , pentru detectare recurgându-se la procedeele descrise (vezi tabelul I).

După cum se constată din tabelul I, în studiu am mai inclus și o serie de compuși ce pot reprezenta fie metaboliți, fie produși de oxidare (cazul sulfoxizilor de la fenotiazine, ai nicotinei și metaboliților ei, cotinina, nornicotina și oxinicotina) sau compuși de interes toxicologic, de regulă prezenți în extractele biologice. În acest fel, procedeul indicat poate fi extins și pentru studii biochimice sau toxicologice. El oferă, de asemenea, posibilitatea de a discerne între impurități și produsul ca atare, în cazul analizelor unor probe necunoscute. În sfârșit, faptul că prin acest procedeu pot fi evidențiați și o serie de derivați proveniți prin oxidarea sau metabolizarea compușilor constituie pentru un analist experimentat un avantaj. Aceasta deoarece acești derivați, odată identificați vor certifica și prezența celor de la care au provenit. O atenție deosebită trebuie acordată interpretării petelor ce reprezintă compușii cu R_f scăzut (0—0,1). În cazul de față acestea pot avea diferite semnificații : i) produșii de oxidare puternic polari existenți de la bun început în probă sau proveniți ulterior prin prelucrarea neadecvată a acestora ; ii) metaboliți cu structuri ce le conferă absorbții puternice de fază staționară. Ca urmare, pentru a evita atribuirile eronate recomandăm : evitarea oxidărilor în timpul prelucrării probelor (operațiile

de evaporare se vor face sub vid și/sau în atmosferă de azot); evitarea expunerilor prelungite la lumină; analiza CSS în condiții adecvate de fază mobilă (vezi tabelul I), în funcție de rezultatele obținute în etapa I a analizei. Pentru confirmarea identității acestora (în special la cei cu $R_f \simeq 0$), recomandăm eluția și analiza ulterioară fie prin reacții+CSS, fie spectral.

În general, identificarea produșilor bazici prin procedeul menționat se poate realiza cu o sensibilitate de $5-1 \times 10^{-6}$ g/compus (limitele mai scăzute obținându-se prin vizualizarea în lumină UV).

Etapă a III-a a fost inclusă în schema din figura 1 în vederea confirmării identității compușilor identificați în etapa a II-a. Aceste determinări se impun atunci când analizele anterioare privind identitatea compușilor nu au fost concludente. În acest scop, la partea experimentală am indicat mai multe posibilități: i) derivatizările preliminare sau reacțiile *in situ* prin CSS (verificate anterior de noi în cazul unor compuși incluși în studiul de față — 54) permit identificările selective, ca urmare a unor derivatizări specifice ce se fac direct pe linia de start sau separat, prelucrând proba înainte de aplicare; acest procedeu implică, însă, concentrații mai mari de probă ($\sim 10^{-4}$ g/compus), fiind astfel adecvat în special analizelor farmaceutice în situația unor probe necunoscute; ii) analizele spectrale în UV și IR implică și ele concentrații mai mari de probă ($\sim 10^{-5}$ g pentru UV și $\sim 10^{-3}-10^{-4}$ g pentru IR); iii) cuplarea CSS cu GC oferă posibilități de analiză în „domeniul urmelor” ($10^{-6}-10^{-7}$ g), fiind în acest fel adecvate cercetările biochimice și toxicologice. În ceea ce privește condițiile GC de lucru, se pot aplica tehnicile obișnuite indicate de literatură în acest scop (vezi partea experimentală). Deoarece certificarea identității prin reacții chimice constituie un procedeu riguros și elegant de analiză, vom discuta în cele ce urmează o serie de aspecte practice legate de acest gen de determinare.

Acetilările (reacțiile de tip a, figura 2) sînt specifice compușilor ce conțin fie gruparea —OH (alcooli și fenoli), fie gruparea —NH₂ sau —NH. Ca urmare, vor rezulta produși mai puțin reținuți de faza staționară, deci cu R_f mai mare decît cel inițial. Astfel de reacții pot certifica prezența unor alcaloizi (morfină, codeină, dionină — 55) sau, al altor compuși bazici (procaină, efedrină, benzedrină etc.). Hidroliza alcalină (reacțiile de tip b, figura 2), dovedind prezența grupărilor ester, poate certifica prezența unor alcaloizi (heroină — 54) sau a altor compuși bazici (procaina, tetracaina), situație în care se identifică, de exemplu, în cazul procainei acidul p-aminobenzoic (folosind ca fază mobilă S₂ și pentru detectare D₅). În general, după hidroliză produșii de reacție vor avea un R_f mai mic decît cel al compușilor inițiali, certificînd în acest fel prezența grupărilor ester (acizii rezultați sînt mai puternic reținuți de faza staționară). O modalitate elegantă de analiză este cea

de tipul: compus $\xrightleftharpoons[\text{hidroliză}]{\text{acetilare}}$ produs de reacție (acetilarea efectuîndu-se

pe direcția I de dezvoltare, iar hidroliza pe a II-a direcție de dezvoltare) (54). Pentru ambele tipuri de reacție (a sau b, figura 2) se vor folosi ca standarde produșii de reacție bănuți sau, în lipsa acestora,

compuşii identificaţi în etapa a II-a de lucru, cărora li se vor aplica aceleaşi reacţii (va rezulta aceeaşi hartă cromatografică).

Oxidările cu H_2O_2 (reacţiile de tip c, figura 2) vor conduce, de regulă, la produşi cu Rf mai mic decât cel iniţial (sulfoxizi, N-oxizi, fenol etc. (53, 54). Ca urmare, ele se pot aplica atât alcaloizilor, cât şi fenotiazinelor, folosindu-se ca standarde compuşii identificaţi în etapa a II-a de lucru, cărora li se vor aplica aceleaşi tratamente ca şi probei de analizat.

Reacţiile de dezalchilare (de tip d, figura 2) au dat rezultate bune în cazul fenotiazinelor şi al imipraminei. Producţii de reacţie vor avea un Rf mult mai mare decât compusul iniţial, ceea ce implică folosirea ca fază mobilă a unui dezvoltant slab polar (S_5). Pentru detecţie, se va recurge la D_2 pentru fenotiazine şi la D_3 pentru imipramină. Ca standarde, se vor folosi în acest caz produşii identificaţi în etapa a II-a de lucru, cărora li se vor aplica aceleaşi tratamente ca şi probei.

Posibilitatea identificării fenotiazinelor şi a imipraminei prin dezalchilare oferă o modalitate mult mai simplă de identificare decât cea descrisă în literatură, ce are la bază degradarea Hoffmann a aminelor terţiare, urmată de analiza GC a produşilor de reacţie III şi IV (reacţia de tip e, figura 2) (57).

În ceea ce priveşte estimările semicantitative sau cantitative, după cum s-a arătat la partea experimentală, se poate apela la următoarele procedee: i) aprecierea concentraţiei comparativ cu standardele aplicate în diferite diluţii pe aceeaşi cromatoplacă; ii) analiza GC; iii) analize spectrale în UV.

Procedeul determinării unor compuşii bazici mai sus discutaţi a fost verificat pe mai multe probe (amestecuri) necunoscute (în concentraţie de $\sim 10^{-3}$ g), care au fost analizate în laboratoare diferite. Rezultatele obţinute au fost bune, indicându-se exact compoziţia probelor.

Menţionăm că etapa I de lucru inclusă în acest procedeu poate fi generalizată, indiferent de tipul analizei ce va fi aplicat în vederea identificării compuşilor. Aceasta deoarece fără a şti dacă aceşti compuşii bazici sînt prezenţi şi, respectiv, fără a avea informaţii asupra naturii acestor compuşii orişice tip de analiză (spectrală sau cromatografică) este greu de aplicat, şi de multe ori nu conduce la rezultate sigure (informaţiile analitice oferite de etapa I fiind indispensabile, atât alegerii condiţiilor de lucru ulterioare pentru identificare, cât şi a standardelor, în cazul analizelor cromatografice sau spectrale).

BIBLIOGRAFIE

1. COUMBIS R. J., FLUTON C. C., CALISE J. P., RODRIQUEZ C. — *J. Chromatog.*, 1971, 54, 245.
2. BERRY D. J., GROWE J. — *J. Chromatog.*, 1971, 61, 111.
3. KAISTHA K. K., JAFFE J. H. — *J. Chromatog.*, 1971, 60, 83.
4. MULE S. J., BASTON M. L., JUKOFSKY D., SAFFER E. — *J. Chromatog.*, 1971, 62, 289.
5. BROWN J. K., SHAPAZIAN L., GRIFFIN G. D. — *J. Chromatog.*, 1972, 64, 129.
6. INTURRISI C. E., VEREBELY K. — *J. Chromatog.*, 1972, 65, 361.
7. HO J. K., LOH H. H. — *J. Chromatog.*, 1972, 65, 577.
8. FINKLE B. S. — *Ann. Chem.*, 1972, 44, 9, 18 A.
9. BROICH J. R., GOLDNER S., GOURDET G., ANDRYANSKAS S., UMBERGER C. J., HOFFMANN D. B. — *J. Chromatog.*, 1973, 80, 275.
10. JAIN N. C., BUDD R. D., LEUNG W. J., SNEATH T. C. — *J. Chromatog. Sci.*, 1976, 14, 293.

11. DE LEENHEER A. — *J. Chromatog.*, 1973, 75, 79.
12. * * * — Chromatographic methods in drug analysis-Applied Science Lab. Inc., Techn. Bull., 10.
13. * * * — An economical and proficient system for the detection of drugs in urine, Kontes, Techn. Bull., 279.
14. JELLUM E. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 427.
15. NYBERG G., MARTENSSON E. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 491.
16. BRODIE R. R., CHASSEAND L. F., HAWKINS D. R. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 535.
17. KAISTHA K. K. — *J. Chromatog.*, 1977, 141, 145.
18. RUTHERFORD D. M. — *J. Chromatog.*, 1977, 137, 439.
19. PAPE B. E., RIBICK M. A. — *J. Chromatog.*, 1977, 136, 127.
20. HUCKER H. B., STAUFFER S. C. — *J. Chromatog.*, 1977, 138, 437.
21. THUNELL S. — *J. Chromatog.*, 1977, 130, 209.
22. DELBEKE F. T., DEBACKERE H. — *J. Chromatog.*, 1977, 133, 214.
23. ZULESKI F. R., LOH A. — *J. Chromatog.*, 1977, 132, 45.
24. HARZER K., BARCHET R. — *J. Chromatog.*, 1977, 132, 83.
25. SHEEBAN M., HAYTHRON P. — *J. Chromatog.*, 1977, 132, 237.
26. BROOKS M. A., HOCKMAN M. R., WEINFELD R. E., MACASIEB T. — *J. Chromatog.*, 1977, 135, 135.
27. PACIFICI G. M., PLACIDI G. F. — *J. Chromatog.*, 1977, 135, 133.
28. BEKETT A. H., ACHARI R. — *J. Chromatog.*, 1977, 135, 200.
29. FENIMORE D. C., MEYER C. J., DAVIS C. M. — *J. Chromatog.*, 1977, 142, 399.
30. FABER D. B. — *J. Chromatog.*, 1977, 142, 421.
31. DANIKE M., STRATMANN D. — *Chromatographia*, 1974, 7, 183.
32. BECHTEL A. — *Chromatographia*, 1972, 5, 404.
33. MOFFAT A. C., SMALLDON K. W., BROWN C. — *J. Chromatog.*, 1974, 90.
34. HAILEY D. M. — *J. Chromatog.*, 1974, 98, 527.
35. JOHNSON D. E., RODRIQUEZ C. F., SCHLAMEUS W. — *J. gas. Chromatog.*, 1965, 345.
36. GUDZINOWICZ B. J. — *J. gas. Chromatog.*, 1966, 110.
37. DEHEENBEER A. — *J. Chromatog.*, 1972, 74, 35.
38. GUTZINOVICI B. J. — Gas Chromatographie Analysis of Drugs and Pesticides, *Chromatog. Sci.*, 1967, 2.
39. MASOUD A. N. — *J. pharm. Sci.*, 1976, 65, 1 585.
40. ROERIG D. L., LEWAND D., MUELLER M., WANG R. J. — *J. Chromatog.*, 1975, 110, 349.
41. KAISTHA K. K., TADRUS R., JANDA R. — *J. Chromatog.*, 1975, 107, 359.
42. VINSON J. A., HOOYMANN J. E. — *J. Chromatog.*, 1975, 105, 415.
43. MOFFAT A. C. — *J. Chromatog.*, 1975, 110, 341.
44. RODGERS D. H. — *J. Chromatog. Sci.*, 1974, 12, 742.
45. MUUSZE R. G. — *J. Chromatog. Sci.*, 1974, 12, 779.
46. CAUDE M., LE XUAN PHAN. — *J. Chromatog. Sci.*, 1975, 13, 390.
47. CAUDE M., LEFEVRE J. P., ROSSET R. — *Chromatographia*, 1975, 8, 217.
48. LAURENT A., BOURDON R. — *Ann. pharm. franç.*, 1975, 33, 172.
49. LINDER W., FREI R. W., SANTI W. — *J. Chromatog.*, 1975, 108, 299.
50. LAWRENCE J. F., FREI R. W. — Chemical derivatization in liquid chromatography, Elsevier Sci. Publ. Comp., Amsterdam, New York, 1976.
51. BRODIE R. R., CHANEAUD L. F., HAWKINS D. R. — *J. Chromatog.*, 1977, 143, 535.
52. HARZER K., BARCHET R. — *J. Chromatog.*, 1977, 131, 83.
53. VASILIEV R., ENACHE ȘTEFANIA, CONSTANTINESCU T. — *Farmacia*, 1977, 25, 2, 95.
54. BAIULESCU G., CONSTANTINESCU T. — *An. Chem.*, 1975, 47, 13, 2 156.
55. ENACHE ȘTEFANIA, CONSTANTINESCU T., IGNAT V. — *Farmacia*, 1967, 15, 12, 723.
56. BAIULESCU G., CONSTANTINESCU T. — *Rev. Chim.*, 1975, 26, 11, 952.
57. STREET H. V. — *J. Chromatog.*, 1972, 73, 73.

Articol intrat în redacție la 10.IV.1978

Indicele de clasificare : 615—014.3:545.844

SUMMARY

T. Constantinescu, [Stefania Enache], R. Vasiliev — CONTRIBUTIONS TO THE DETERMINATION OF UNKNOWN SAMPLES OF BASIC DRUGS BY THIN LAYER CHROMATHOGRAPHY

A general procedure is proposed for the determination of basic drugs in unknown samples, including three stages: determination of the presence of basic compounds and the class to which they belong; identification of the compounds; checking the identity. The sensitivity of this procedure was in general of 10^{-5} to 10^{-6} g/compound, depending upon the procedure used for identification. The procedure was verified on 49 different products (alkaloids, phenothiazines, benzodiazepines, oxepins, coffeine, metadon and amphetamine).

РЕЗЮМЕ

Т. Константинеску, [Штефания Энаке], Т. Василев — К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ТОНКОСЛОЙНОГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА НЕИЗВЕСТНЫХ ПРОБ ОСНОВНЫХ МЕДИКАМЕНТОВ

Для количественного определения главных медикаментов в неизвестных пробах авторы предлагают общий метод, состоящий из 3 основных этапов: подтверждение наличия основных производных и установление их класса; определение производных; подтверждение идентичности. Чувствительность этого метода оказалась равной вообще 10^{-5} — 10^{-6} г/препарата (в зависимости от примененного метода обнаружения). Метод был проверен на 49 препаратах (алкалоиды, фенотиазины, бензодиазепины, оксепины, кофеин, метадон и ацетамин).

Contribuții la dozarea spectrofotometrică a Romerganului Nota II

Gh. Morait, Laurenția Petroniu, Crina Popa

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-au instituit noi metode de dozare spectrofotometrică în ultraviolet pentru Romergan, folosindu-se reacția cu molibdatul de amoniu și acidul fosfomolibdenic. S-au studiat absorbantele în soluție de D.M.F., variația lor în funcție de lungimea de undă, timp și concentrație. Determinările s-au făcut la 312,5 nm pentru molibdatul de romergan și la 308 nm pentru fosfomolibdatul de romergan. Rezultatele sînt exacte și reproductibile, așa cum rezultă din calculul statistic, între concentrații și absorbante existînd o dependență liniară ($r = 1$).

Medicamente
Spectrofotometrie

Într-o lucrare anterioară (1) am prezentat studiul din punct de vedere calitativ al reacțiilor de precipitare ale Romerganului cu molibdatul de amoniu și acidul fosfomolibdenic și rezultatele obținute la determinările gravimetrice instituite.

În continuarea cercetărilor noastre am folosit aceste reacții și la determinările cantitative spectrofotometrice.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ SUB FORMĂ DE MOLIBDAT

Precipitatul obținut după tehnica descrisă la metoda gravimetrică, solubilizat în D.M.F., a fost folosit la stabilirea unei metode de dozare spectrofotometrică în UV. Pentru aceasta, s-a studiat absorbanta în funcție de lungimea de undă.

În figura 1 se prezintă spectrul de absorbție în UV al molibdatului de romergan.

Se constată un maximum de absorbție la 312,5 nm.

În continuare, s-a studiat stabilitatea compusului în timp. Absorbanta rămîne constantă timp de două ore.

S-a determinat absorbanta în funcție de concentrație, pentru a se verifica limitele de încadrare ale legii Lambert-Beer (fig. 2).

Cu ajutorul celor doi parametri — concentrație și absorbantă — s-a trasat curba etalon (fig. 3).

Din determinările noastre rezultă că legea Lambert-Beer are aplicabilitate cu multă exactitate în limitele de concentrație 10—110 γ /ml.

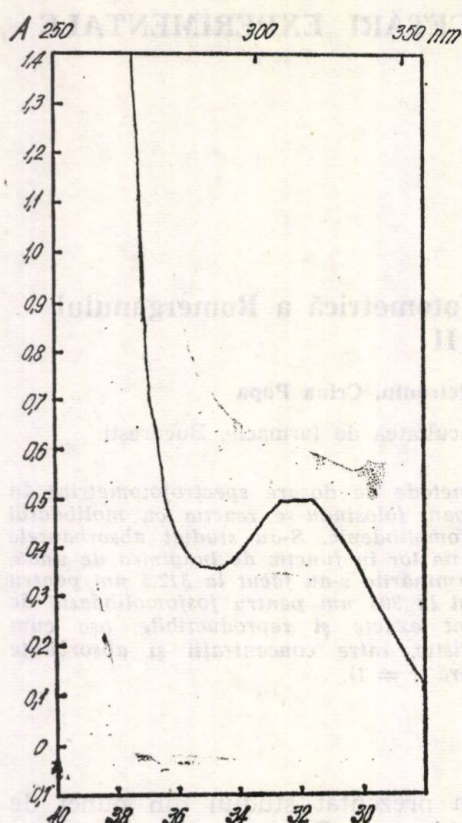


Fig. 1. — Spectrul de absorbție în funcție de lungimea de undă.

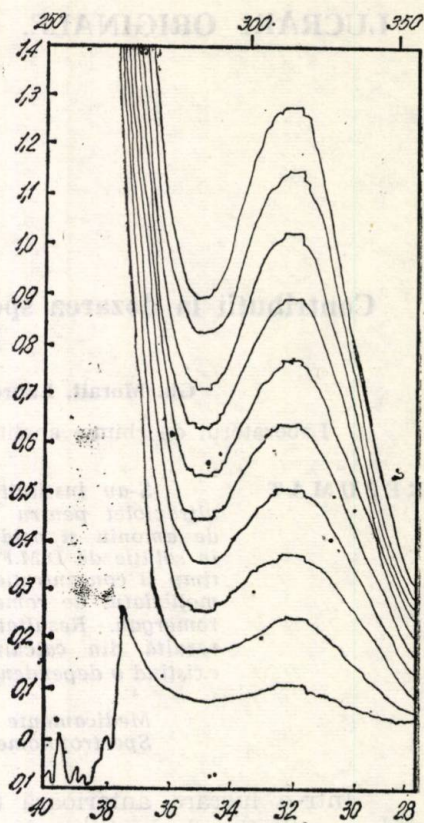


Fig. 2. — Curba de absorbție în funcție de concentrație.

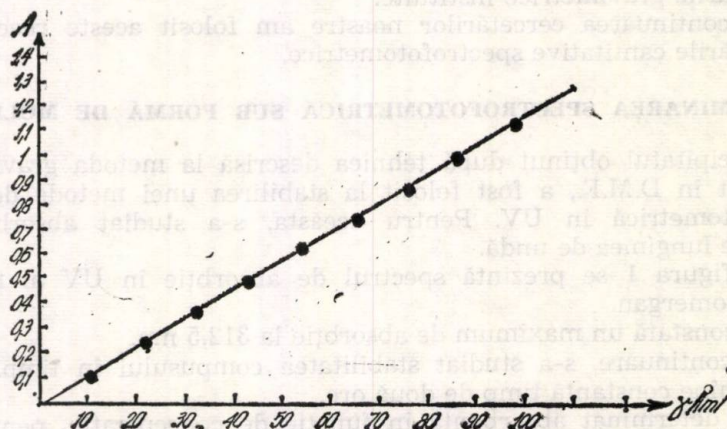


Fig. 3. — Curba de absorbție în funcție de concentrație. Curba etalon.

Determinările s-au efectuat la spectrofotometrul automat Spekord Zeiss Jena, folosindu-se o cuvă de 1 cm, iar ca martor D.M.F.

Pentru calculul absorbantei specifice s-au considerat punctele înscrise pe curba etalon.

Valoarea obținută pentru $a_{1\text{cm}}^{1\%}$ este 115,85 și pentru $a_{1\text{cm}}^{1\text{Y/ml}}$ este 0,011585.

Rezultatelor obținute la dozarea absorbțiometrică li s-a aplicat calculul statistic prin analiza regresiei.

Tabelul I cuprinde rezultatele obținute la determinarea spectrofotometrică, iar tabelul II prezintă datele și rezultatele intermediare ale calculului statistic efectuat la calculator.

Tabelul I

Variațiile absorbției în funcție de concentrații la molibdatul de romergan

Nr. crt.	Molibdat de romergan luat în analiză (mg) x	Absorbția y	Datele prelucrării statistice
1	0,01075	0,111	n = 10
2	0,02150	0,240	$\bar{x} = 0,059$
3	0,03225	0,370	
4	0,04300	0,505	$\bar{y} = 0,697$
5	0,05375	0,635	$\sigma_x = 0,030877$
6	0,06450	0,765	
7	0,07525	0,892	$\sigma_y = 0,3731$
8	0,08600	1,020	r = 1
9	0,09675	1,150	x = 0,08276 y + 0,00146
10	0,10750	1,280	y = 12,0831 x - 0,0176

Tabelul I

Rezultatele intermediare ale calculului statistic la dozarea molibdatului de romergan

Nr. crt.	X	X ²	Y	Y ²	XY	X + Y	(X + Y) ²
1	0,01075	0,0001155	0,111	0,012321	0,0011932	0,12175	0,0148230
2	0,02150	0,0004622	0,240	0,057600	0,0051600	0,26150	0,0683822
3	0,03225	0,0010400	0,370	0,136900	0,0119325	0,40225	0,1618050
4	0,04300	0,0018490	0,505	0,255025	0,0217150	0,54800	0,3003040
5	0,05375	0,0028890	0,635	0,403225	0,0341312	0,68875	0,4743765
6	0,06450	0,0041602	0,765	0,585225	0,0493425	0,82950	0,6880702
7	0,07525	0,0056625	0,892	0,795664	0,0671230	0,96725	0,9355725
8	0,08600	0,0073960	1,020	1,040400	0,0877200	1,10600	1,2232360
9	0,09675	0,0093605	1,150	1,322500	0,1112625	1,24675	1,5543855
10	0,10750	0,0115562	1,280	1,638400	0,1376000	1,38750	1,9251562
	0,59125	0,0444911	6,968	6,247260	0,5271799	7,55925	7,3461111

$$\bar{X} = 0,059125 \quad \bar{Y} = 0,6968 \quad \sigma_x = 0,030877 \quad \sigma_y = 0,3731$$

$$r = 1 \quad x = 0,08276 y + 0,00146 \quad y = 12,0831 x - 0,0176$$

Coeficientul de corelație „r” fiind egal cu 1 arată că există o perfectă dependență lineară între concentrație și absorbantă.

În tabelul III sînt prezentate valorile obținute la determinările spectrofotometrice efectuate la probe de concentrații necunoscute.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ SUB FORMĂ DE FOSFOMOLIBDAT

Precipitatul obținut după tehnica descrisă la metoda gravimetrică, dizolvat în D.M.F., a fost folosit la stabilirea unei metode de dozare spectrofotometrică.

Pentru aceasta, s-a studiat absorbanta în funcție de lungimea de undă. În figura 4 se prezintă curba de absorbție în funcție de lungimea de undă. Se constată un maxim de absorbție la 308 nm.

Cercetarea stabilității compusului în timp arată că absorbanta se menține constantă timp de două ore, deci compusul este stabil. S-a

Tabelul III

Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a Romerganului sub formă de molibdat

Nr. crt.	Molibdat de romergan luat în analiză (mg)	Romergan corespunzător	Molibdat de romergan găsit	
			mg	%
1	0,01022	0,0056	0,01019	99,71
2	0,01245	0,0068	0,01241	99,68
3	0,02216	0,0122	0,02214	99,91
4	0,03541	0,0195	0,03535	99,83
5	0,04618	0,0255	0,04609	99,80
6	0,05237	0,0289	0,05239	100,04
7	0,06422	0,0354	0,06412	99,84
8	0,07913	0,0436	0,07901	99,85
9	0,09872	0,0545	0,09854	99,82
10	0,10350	0,0571	0,10349	99,99

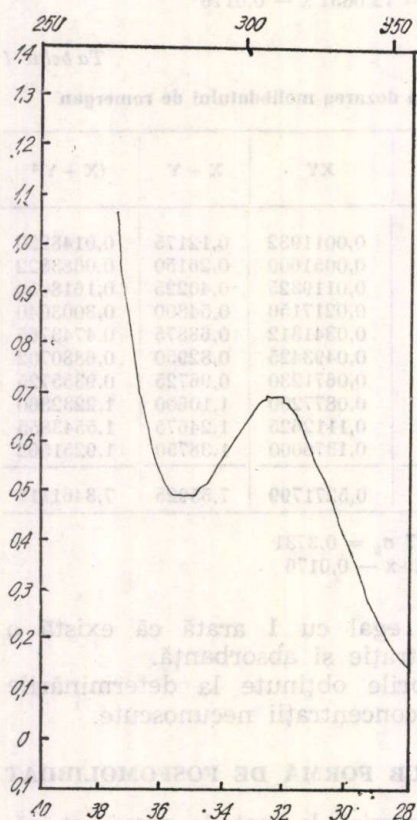


Fig. 4. — Curba de absorbție în funcție de lungimea de undă.

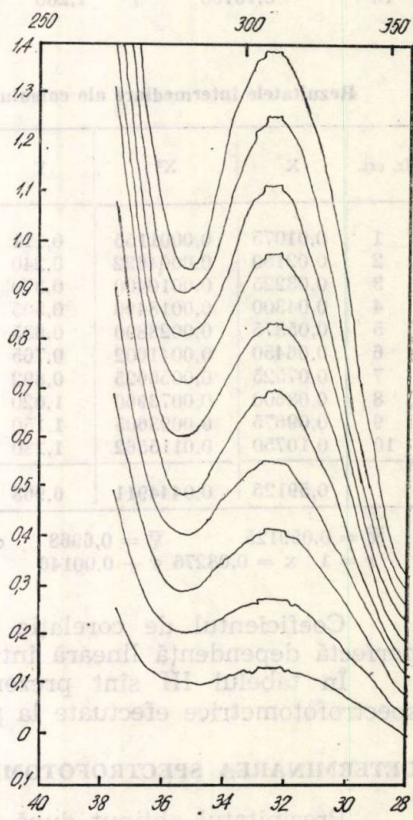


Fig. 5. — Curba de absorbție în funcție de concentrație.

determinat apoi absorbanta în funcție de concentrație, pentru a se verifica limitele de încadrare ale legii Lambert-Beer (fig. 5).

Din determinările efectuate rezultă că și în acest caz legea Lambert-Beer se respectă cu multă exactitate în limitele de concentrații 5—50 γ (fig. 6).

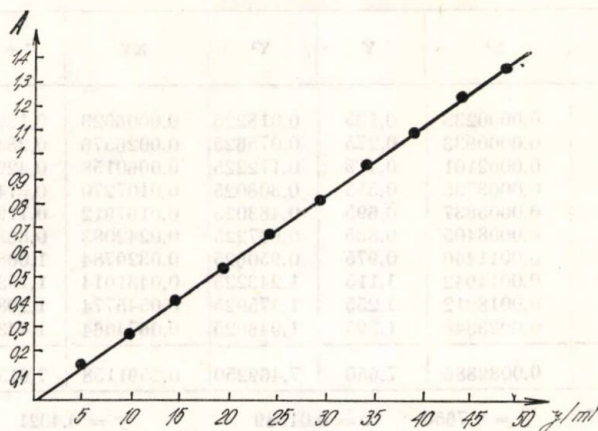


Fig. 6. — Curba etalon. Curba de absorbție în funcție de concentrație.

Determinările s-au efectuat la același spectrofotometru folosind o cuvă de 1 cm, iar ca martor D.M.F. Pentru calculul absorbantei specifice s-au considerat punctele înscrise pe curba etalon.

Valorile obținute pentru $a_{1\text{cm}}^{1\%}$, respectiv pentru $a_{1\text{cm}}^{1\gamma/\text{ml}}$ sînt 286,79 și 0,028679.

Rezultatele obținute la determinarea spectrofotometrică sînt înregistrate în tabelul IV.

Tabelul IV

Variațiile absorbției în funcție de concentrații
la fosfomolibdatul de romergan

Nr. crt.	Fosfomolibdat de romergan luat în analiză (mg) x	Absorbantă y	Datele prelucrării statistice
1	0,004832	0,135	n = 10 $\bar{x}$ = 0,0266 $\bar{y}$ = 0,7650 σ_x = 0,01389 σ_y = 0,4021 r = 0,999 x = 0,0345 y + 0,00017 y = 28,924 x - 0,0035
2	0,009664	0,275	
3	0,014496	0,415	
4	0,019328	0,555	
5	0,024160	0,695	
6	0,028992	0,835	
7	0,033824	0,975	
8	0,038656	1,115	
9	0,043488	1,255	
10	0,048320	1,395	

Aceste rezultate au fost verificate statistic prin metoda regresiei. Tabelul V cuprinde datele calculului statistic prelucrate la calculator. Coeficientul de corelație „r” fiind egal cu 1 arată că există o dependență liniară între concentrație și absorbantă.

În tabelul VI sînt prezentate valorile obținute la determinările spectrofotometrice efectuate la probe de concentrații necunoscute.

Tabelul V

Rezultatele intermediare ale calculului statistic de dozarea fosfomolibdatului de romergan

Nr. crt.	X	X ²	Y	Y ²	XY	X + Y	(X + Y) ²
1	0,004832	0,0000233	0,135	0,018225	0,0006523	0,139832	0,0195529
2	0,009664	0,0000933	0,275	0,075625	0,0026576	0,284664	0,0810335
3	0,014496	0,0002101	0,415	0,172225	0,0060158	0,429496	0,1844668
4	0,019328	0,0003735	0,555	0,308025	0,0107270	0,574328	0,3298526
5	0,024160	0,0005837	0,695	0,483025	0,0167912	0,719160	0,5171911
6	0,028992	0,0008405	0,835	0,697225	0,0242083	0,863992	0,7464821
7	0,033824	0,0011440	0,975	0,950625	0,0329784	1,008824	1,0177258
8	0,038656	0,0014942	1,115	1,243225	0,0431014	1,153656	1,3309221
9	0,043488	0,0018912	1,255	1,575025	0,0545774	1,298488	1,6860710
10	0,048320	0,0023348	1,395	1,946025	0,0674064	1,443320	2,0831726
	0,265760	0,0089886	7,650	7,469250	0,2591158	7,915760	7,9964705

$$\begin{aligned} \bar{X} &= 0,02657 & \bar{Y} &= 0,7650 & x &= 0,01389 & y &= 0,4021 \\ r &= 0,999 & x &= 0,0345 & y &+ 0,00017 & y &= 28,924 & x &- 0,0035 \end{aligned}$$

Tabelul VI

Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a Romerganului sub formă de fosfomolibdat

Nr. crt.	Fosfomolibdat de romergan luat în analiză (mg)	Romergan corespunzător	Fosfomolibdat de romergan găsit	
			mg	%
1	0,004950	0,0017	0,004926	99,51
2	0,008632	0,0026	0,008610	99,74
3	0,016721	0,0059	0,016685	99,78
4	0,023256	0,0082	0,023233	99,90
5	0,028725	0,0101	0,028709	99,94
6	0,031424	0,0111	0,031371	99,83
7	0,036222	0,0128	0,036200	99,94
8	0,041739	0,0147	0,041700	99,91
9	0,042325	0,0150	0,042283	99,90
10	0,045610	0,0161	0,045551	99,87

CONCLUZII

Pe baza datelor obținute de noi într-un studiu analitic complex al reacțiilor Romerganului cu molibdatul de amoniu și acidul fosfomolibdenic, s-au instituit noi metode de dozare spectrofotometrică în ultra-violet.

Au fost determinate absorbantele în funcție de lungimea de undă, timp și concentrație, citirile fiind făcute în soluțiile de precipitate dizolvate în D.M.F.

Molibdatul de romergan absoarbe la 312,5 nm, iar fosfomolibdatul la 308 nm, absorbantele fiind constatate timp de două ore; la aceste lungimi de undă, atât anionii din precipitat, cât și solventul folosit nu prezintă absorbantă.

Rezultatele determinărilor spectrofotometrice au fost interpretate statistic prin analiza regresiei; coeficientul de corelație „r” fiind egal cu 1 dovedește că există o dependență liniară între concentrație și absorbantă.

Metodele stabilite sînt exacte și reproductibile, permițînd dozarea cantităților mici de Romergan.

BIBLIOGRAFIE

1. MORAIT GH., PETRONIU LAURENȚIA, POPA CRINA — *Farmacia*, 1977, 4, 229—235.
2. PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA — *Chem. Annal.*, 1970, 15, 5, 939—945.
3. PUZANOWSKA-TARASIEWICZ HELENA — *Mikrochim. Acta*, 1972, 6, 876—882.

Articol intrat în redacție la 10.IV.1978

Indicele de clasificare: 615.789 Romergan —015.3:545.822

SUMMARY

Gh. Morait, Laurenția Petroniu, Crina Popa — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF ROMERGAN. NOTE II

A new method is proposed for the spectrophotometric determination of Romergan in ultraviolet light, using ammonium molybdate and phosphomolybdate reactions. The study included absorbance in DMF solution and its variation in terms of wave length, time and concentration, the determinations being done at 312.5 nm for romergan molybdate and 308 nm for romergan Phosphomolybdate. The results were accurate and reproducible as results from the statistical calculations which showed a linear dependence between concentrations and absorbance ($r = 1$).

РЕЗЮМЕ

Г. Морайт, Лауренция Петрониу, Крина Попа — К ВОПРОСУ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РОМЕРГАНА. СООБЩЕНИЕ II

Авторы разработали метод количественного спектрофотометрического определения Ромергана ультрафиолетовыми лучами, применяя реакцию молибдата и фосфомолибдата аммония. Исследовались абсорбенты в растворах ДМФ, их вариации в зависимости от длины волны, периода времени и концентрации. Определения производились при 312,5 nm для молибдата ромергана и 308 для фосфомолибдата ромергана. Как это следует из статистических вычислений, результаты являются точными и воспроизводимыми между концентрациями и абсорбциями существует линейная зависимость ($r = 1$).

RECENZIE

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY, RELATIONSHIPS
(INTERRELAȚII CANTITATIVE, STRUCTURĂ-ACTIVITATE)

Editura Akademiai, Budapesta, 1976, 267 p.

Volumul de față cuprinde referatele și comunicările prezentate la Conferința privind interrelațiile structură chimică-activitate biologică (aspecte cantitative), care a avut loc la Praga, în iunie 1973.

Unul din raționamentele pentru care, în ultimii ani, s-a acordat o importanță deosebită studiului privind interrelațiile cantitative dintre structura chimică a substanțelor și activitatea lor biologică a fost dorința de a găsi căile de estimare a caracteristicilor cantitative ale unei activități biologice date, precum și scurtarea timpului și reducerea costurilor cercetării compușilor activi optimi.

În contrast cu studiile calitative, acest studiu implică cercetarea acelor proprietăți care determină mărimea efectului biologic.

Metodele de chimie fizică și chimie cuantică par să fie corespunzătoare pentru estimarea caracteristicilor cantitative ale activității biologice a diferiților compuși.

Anticiparea activității specifice a unei anumite substanțe, prin intermediul metodelor teoretice, este încă o temă a viitorului.

Una din ideile de bază ale acestui domeniu a fost de a se lucra cu o serie de compuși chimici, care să permită colectarea și clasificarea de date experimentale.

Cele mai multe lucrări prezentate la conferință au demonstrat că o astfel de cercetare poate contribui la înțelegerea diferitelor probleme teoretice de farmacologie, toxicologie, fiziologie, biochimie etc. Pe de altă parte, rezultatele obținute au stimulat interesul într-un număr de probleme fizico-chimice, neglijate oarecum pînă în prezent, cum ar fi solubilitatea substanțelor și distribuția lor în faze separate.

Aceste studii au demonstrat nu numai progresele deja făcute, dar au indicat și direcțiile viitoare.

Studiile QSAR au fost considerate, de către specialiști, ca unul din instrumentele cele mai bune de înțelegere a proceselor care au loc în organismele vii, care în cele din urmă au ca rezultat capacitatea de a prevedea activitățile biologice ale compușilor cu importanță farmacologică. De asemenea, datorită naturii lor complementare se pot folosi atît calcule orbitale moleculare, cît și experimente fizico-chimice.

Unele din rezultatele practice ale acestui studiu sînt: posibilitatea de a prevedea efectul specific al substanțelor care pot fi introduse în circuitul industrial, precum și faptul că aceste metode pot reduce timpul și costurile cercetărilor compușilor optimi activi.

Lucrarea, editată de către Milon Tichý, este împărțită în 5 capitole:

I. Modele matematice de tip Wilson, ecuații cu patru parametri și probleme înrudite, analiza Hansch.

II. Aspecte statistice în modelele fitting.

III. Corelația dintre diferitele proprietăți fizico-chimice și activități biologice.

IV. Corelația dintre diferiții indici din calculele orbitale moleculare și activitățile biologice.

V. Discutarea celor mai importante caracteristici folosite în corelațiile dintre termenii unei concepții teoretice.

Prof. dr. Victor Stănescu

RECENZIE

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS
(INTERRELATII CANTITATIVE STRUCTURA-ACTIVITATE)

Editor: Academia, Bucuresti, 1976, 387 p.

Volumele de tipul acestui referat și comentarii prezintă în limbă română informații științifice de interes pentru cercetătorii din domeniul fizico-chimic și biologic, care au avut loc în țara noastră.

Metodă pentru determinarea spectrofotometrică a oxidului de carbon din aer (metoda Ciuhandu modificată)

I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT *Sint aduse unele modificări metodei originale Ciuhandu, care folosește reactivul p-sulfonamidobenzoatul de sodiu și azotatul de argint în mediu alcalin, pentru dozarea colorimetrică a oxidului de carbon. Sint stabilite condițiile de lucru și se operează cu un etalon de sulfat feros, cu o comportare spectrofotometrică asemănătoare oxidului de carbon la 500 nm.*

Oxid de carbon
Spectrofotometrie
Igiena mediului

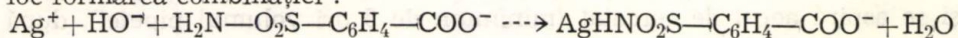
Printre poluanții majori ai atmosferei figurează și oxidul de carbon, rezultat al combustiei carburanților și al arderii incomplete a diverselor materii organice.

Pentru dozarea lui din aer s-au elaborat diverse metode, bazate în esență pe proprietatea sa reducătoare. Metoda clasică constă în reducerea de către oxidul de carbon a clorurii de paladiu la paladiu metalic, conform reacției :

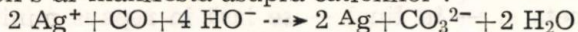
$\text{PdCl}_2 + \text{CO} = \text{PdCl}_2 \cdot \text{CO}$; $\text{PdCl}_2 \cdot \text{CO} + \text{H}_2\text{O} = \text{Pd} + \text{CO}_2 + 2 \text{HCl}$ (6) și dozarea excesului de sare de paladiu cu iodură de potasiu, când se formează un complex colorat în portocaliu-roșu (1) : $\text{K}_2[\text{PdI}_4]$.

Plecînd de la considerente teoretice și practice, Ioanid și colab. (3) au pus la punct o metodă în care oxidul de carbon acționează asupra sistemului clorură de paladiu + heteropoliacidul Folin-Ciocalteu (4), formînd albastrul de molibden și de wolfram, care se poate colorimetra (3, 5).

Folosind proprietatea oxidului de carbon de a reduce unele săruri de argint, Ciuhandu (2) a conceput o metodă bazată pe acțiunea gazului toxic asupra unui reactiv original, constînd dintr-un amestec de p-sulfonamidobenzoat de sodiu și azotat de argint în mediu alcalin, când se formează un sol de argint colorimetrabil. Autorul metodei arată că are loc formarea combinației :



care are echilibrul mult deplasat spre dreapta și că acțiunea oxidului de carbon s-ar manifesta asupra cationilor :



În lucrarea de față, avînd în vedere prețul sării de paladiu, s-a urmărit o modificare a metodei Ciuhandu, modificare constînd în :

— schimbarea proporției de hidroxid de sodiu din componența reactivului ;

— substituirea tehnicii de recoltare cu baloane conținînd apă distilată, prin aspirarea aerului de analizat cu ajutorul unor pipete de gaze uscate (7) ;

— folosirea unei soluții de depurare pentru înlăturarea interferențelor din partea unor substanțe reducătoare ;

— substituirea etalonului de oxid de carbon prin acela de sare Mohr sau de sulfat feros.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari

1. p-Sulfonamidobenzoat de sodiu 0,1 M. Substanța de bază s-a obținut prin oxidarea cromică a p-toluen sulfonamidei la acid p-sulfonamidobenzoic. Pentru prepararea soluției, o cantitate de 4,0241 g substanță, împreună cu 20 ml NaOH 1 M se încălzește pe baia de apă și, după dizolvare, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 200 ml, completînd la semn cu apă distilată.

Acidul respectiv poate fi preparat și pe cale electrolitică (8).

2. Soluție de azotat de argint 0,1 M.

3. Soluție de hidroxid de sodiu 1 M.

4. Reactivul pentru analiză se prepară extemporaneu, amestecînd : 4 ml p-sulfonamidobenzoat de sodiu, 4 ml azotat de argint, 1,5 ml hidroxid de sodiu și 0,5 ml apă distilată. Reactivul se folosește după 15 minute, folosind 10 ml pentru fiecare probă de analizat.

5. Soluție etalon de sulfat feros : 0,5955 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ se dizolvă în puțină apă distilată și, după adăugare de 5 picături acid sulfuric concentrat, se completează cu apă distilată la 100 ml. Prin diluare 1/10 se obține soluția de lucru, din care 1 ml = 0,030 mg CO.

6. Depuratorul pentru gaze (3) conține o soluție constituită din : 2 g arsenit de sodiu, 2 g arseniat de sodiu, 20 g hidroxid de sodiu și apă distilată pînă la 200 ml ; 5 ml din această soluție polivalentă pot fi folosiți pînă la 20 recoltări.

Ca pipete de gaze, se preferă cele de tip demontabil (7), de capacitate variabilă.

Tehnica recoltării

În vederea recoltării, înaintea pipetei de gaze (fig. 1) se atașează, printr-o ajută, depuratorul (vas format U cu o ramură mai îngustă și una largă, conținînd soluția și bile de sticlă numai dacă este cazul) și se aspiră aerul de cercetat (minimum de 5 ori volumul pipetei), după care se închid robinetele.

Se răcește pipeta și, prin pîlnia ei, se introduc 10 ml reactiv. Din cînd în cînd se agită pipeta și — în final — se lasă în repaus minimum 20 de ore. Colorația obținută este în funcție de cantitatea de oxid de carbon. Reactivul se aduce într-un balon cotat de 25 ml, se completează

cu apă distilată la semn și se determină extincția la 500 nm, în cuva de 1 cm (spectrofotometrul Spekol), folosindu-se pentru compensare apa distilată.

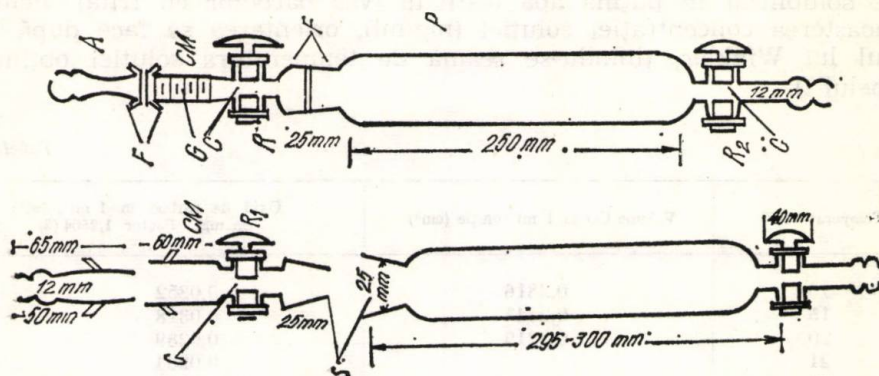


Fig. 1. — Pipetă demontabilă pentru recoltare de gaze toxice.

Curba spectrală

Pentru cunoașterea îndeaproape a comportării oxidului de carbon și a etalonului de sulfat feros față de reactiv, s-au determinat curbele de absorbție ale acestora, care sînt reprezentate în diagrama I din figura 2.

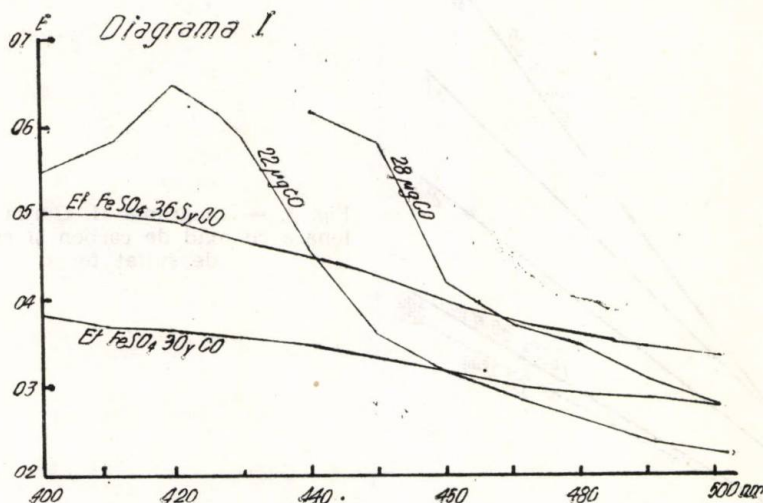


Fig. 2. — Diagrama I. Curbele de absorbție cu etalon de oxid de carbon și etalon de sulfat feros.

Se observă că comportările sînt diferite în funcție de lungimea de undă și că o concordanță între ambele curbe spectrale se găsește la 500 nm.

Etalonul de oxid de carbon

Etalonul se obține cu ajutorul unei soluții care conține CO în diluție, ținându-se seamă de solubilitatea gazului în apă după tabelul Winkler

(9). Gazul rezultat din acțiunea acidului sulfuric concentrat (4 volume) asupra acidului formic 80% (1 volum) este trecut prin 3 vase spălătoare, primul și ultimul conținând 15% NaOH, iar cel din mijloc 5% KClO_3 și este solubilizat în puțină apă distilată (vas barbotor cu frită). Pentru cunoașterea concentrației soluției (mg/ml), orientarea se face după tabelul lui Winkler, ținându-se seamă de temperatura soluției obținute (tabelul I).

Tabelul I

Temperatura °C	Volume CO în 1 ml soluție (cm ³)	Oxid de carbon în 1 ml soluție (în mg). Factor 1,2504 (3)
10	0,2816	0,0352
15	0,2543	0,0318
20	0,2319	0,0289
21		0,0284
22		0,0280
23		0,0276
24		0,0271
25		0,0267
30	0,1998	0,0249

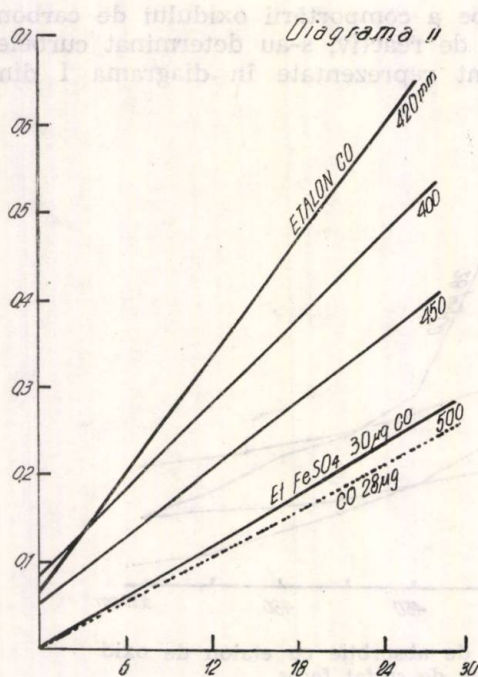


Fig. 3. — Diagrama II. Curba de etalonare cu oxid de carbon și cu etalon de sulfat feros.

Curbele de etalonare obținute cu etalonul de oxid de carbon, ca și cu etalonul de sulfat feros, sînt redată în diagrama II din figura 3.

Rezultatele obținute cu etalonul de CO (temperatura 23°C) și cu etalonul de sulfat feros sînt redată în tabelul II.

Din acest tabel se observă că proporțiile de oxid de carbon luate în lucru, ca și cele exprimate prin etalonul de sulfat feros, sînt cifric foarte apropiate și extincțiile obținute au valori comparative.

Tabelul II

Etalon de oxid de carbon		Etalon de sulfat feros		
Cantitatea (mg)	Extincția	Cantitatea (mg)	T %*	Extincția
0,0056	0,055	0,006	86	0,065
0,0112	0,105	0,012	76	0,120
0,0168	0,170	0,018	69	0,164
0,0224	0,230	0,024	59,8	0,224
0,0280	0,285	0,030	52	0,285

*) T% = transparența soluției

COMENTARII

În multiplele experimentări efectuate comparativ se observă diferențe care nu depășesc $\pm 0,002$ mg oxid de carbon. La întocmirea curbelor de etalonare, se remarcă, în general, o extincție puțin mai mare la cantități mici de oxid de carbon și o extincție puțin mai mică la cantități mai mari, însă curbele stabilite teoretic dau o bună proporționalitate între volumele (cantitățile) luate în lucru.

În cazul etaloanelor cu soluții apoase de oxid de carbon, avînd în vedere diferențele de temperatură și de presiune, curbele de etalonare sînt variabile, spre deosebire de etalonul de sulfat feros la care variațiile sînt minime. În plus, etalonul de substituie are avantajul că permite operarea în calcule cu un factor mediu.

CONCLUZII

1. Prin folosirea unei compoziții determinate a reactivului se obțin rezultate concordante la determinarea oxidului de carbon.

2. Folosirea pipetelor de gaze (uscate) are ca avantaj o mare economie de apă distilată, față de tehnica recoltării prin baloane cu apă distilată deșertate la locul recoltării.

3. Deși curbele de absorbție ale produsului de reacție CO-reactiv cu soluții de gaz și etalon de sulfat feros sînt diferite, există o concordanță la 500 nm.

4. Față de etalonul artificial, produsul de reacție CO-reactiv are un maxim de absorbție la 420 nm și se pretează la dozarea cantităților foarte mici de oxid de carbon, însă curba de etalonare nu trece prin originea coordonatelor extincție-concentrație.

5. Cu toate că etalonul de sulfat feros are o absorbție mai mică la 420 nm, la 500 nm manifestă o comportare foarte asemănătoare cu cea a oxidului de carbon și reprezintă un substituent adecvat.

6. Reactivul utilizat, modificat după formula Ciuhandu, poate înlocui clorura de paladiu folosită în metodele clasice.

BIBLIOGRAFIE

- MORRIS J. B. — Analytical chemistry of industrial poisons, solvents and hazards, ed. a II-a, Ed. Interscience, New York, 1948.
- CIUHANDU GH. — *Stud. Cercet. Chim.*, 1955, III, 3—4, 243; 1956, IV, 3—4, 189.
- IOANID N., BORȘ GH., POPA I., ARMĂȘESCU L. — Volumul lucrărilor prezentate la Conferința națională de farmacie, București, 1958.

4. FOLIN O., CIOCĂLTEU V. — *J. biol. Chem.*, 1927, 73, 627.
5. IOANID N., BORȘ GH., POPA I., ARMĂȘESCU L., STAN T., VOICU ANGELA — *Igiene*, 1967, XVI, 8, 493—497.
6. MANCHOT W., KÖNIG J. — *Ber. wiss. Biol.*, 1926, 883.
7. POPA I. — Pipetă demontabilă pentru recoltarea gazelor toxice din atmosfere industriale, Certificat de inovator nr. 81/7.II.1959, I.M.F. — București.
8. HRANILOVICI J., LUKIC M., DOSTAL K. — *Acta pharm. jugosl.*, 1977, 27, 2, 93—95.
9. NENIȚESCU C. D., IOAN VIORICA — Manualul inginerului chimist, vol. II, Ed. tehnică, București, 1952, p. 1 226.

Articol intrat în redacție la 9.V.1978

Indicele de clasificare : 546:261.3:614.71:545.822

SUMMARY

I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu — SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF CARBON MONOXIDE IN THE AIR (CIUHANDU METHOD, MODIFIED)

Carbon monoxide was determined colorimetrically by the original Ciuhandu method, slightly modified, using sodium p-sulfonamidobenzoate and silver nitrate in an alkaline medium as reagents. The working conditions were established, using a ferrous sulfate standard whose spectrophotometric behaviour is similar to that of carbon monoxide at 500 nm.

РЕЗЮМЕ

II. Попа, Т. Стан, Д. Армășеску, Эуфемия Штефăнеску — МЕТОД ДЛЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКИСИ УГЛЕРОДА В СЫВОРОТКЕ (ВИДОИЗМЕНЕННЫЙ МЕТОД ЧУХАНДУ)

Излагаются некоторые изменения оригинального метода Чуханду, при которых в качестве реактива применяется р-сульфонамидабензоат натрия и азотнокислое серебро в щелочной среде для колориметрического определения окиси углерода. Описываются условия работы и применения сульфата железа в качестве эталона, обладающего спектрофотометрическим действием как в отношении окисла углерода при 500 нм.

O nouă metodă de determinare a pigmentilor biliari în lichidele biologice

Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Valeria Butnaru

Laboratorul de chimie medico-sanitară, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Pe baza experimentărilor efectuate în laborator și clinică, se prezintă o metodă originală, rapidă, sensibilă și reproductibilă, pentru estimarea conținutului exact de bilirubină în urină.

Metoda este aplicabilă bolnavilor hepatici, în investigațiile clinice, pentru precizarea diagnosticului și stabilirea stadiului de evoluție al bolii.

Urină

Bilirubine

Diagnostic de laborator

Răspunzînd unor imperative majore de ordin obiectiv, eforturile oamenilor de laborator sînt îndreptate spre înmulțirea și perfecționarea tehnicilor de lucru simple, rapide, exacte, reproductibile, care să se realizeze cu un număr redus și standardizat de reactivi și aparate și care să prezinte cît mai puține inconveniente pentru bolnav.

Valoarea acestor metode trebuie să constea în furnizarea unor rezultate care, interpretate în lumina datelor clinice, să faciliteze formularea exactă a diagnosticului, în vederea stabilirii cu rigurozitate a celei mai corecte terapii.

Înscriind cercetările noastre pe această linie, ne-am propus să aducem o contribuție la îmbogățirea gamei de metode de investigare clinică, reușind să elaborăm o metodă rapidă de determinare cantitativă a pigmentilor biliari în lichidele biologice.

Prezența acestora în lichidele biologice furnizează date importante în stabilirea stării de sănătate a bolnavilor. Este știut faptul că elaborarea pigmentilor biliari (biligeneza) are loc în ficat și, deci, explorarea biligenezei are o importanță deosebită în hepatologie, în sindroamele icterice. Icterul constituie expresia clinică a metabolizării defectuoase a bilirubinei, care poate fi determinată de cauze și pe căi diferite. De aceea prezența acestui simptom impune o analiză amplă a datelor clinice, biologice și uneori histomorfologice.

Pornind de la metode mai noi găsite în literatură, ne-am propus ca, înlăturînd dezavantajele majore ale acestora, să punem la punct o metodă exactă, sensibilă, rapidă și reproductibilă de determinare a pig-

menților biliari în urină, în scopul aplicării acestei metode în laboratorul clinic, în vederea depistării unor afecțiuni hepatice.

În acest scop am cercetat un număr mare de metode calitative și cantitative, clasice sau mai noi, menționate de literatura de specialitate. În cercetările preliminare am aplicat metode ca : Hijmans wan den Bergh, Jendrassik, Franke pentru a pune în evidență prezența bilirubinei în urină. Am obținut rezultate pozitive.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru determinările cantitative, ne-am oprit la o metodă care ni s-a părut ușor de adaptat la condițiile noastre de lucru, căreia i-am adus modificări și îmbunătățiri ce au condus la rezultate bune.

Metoda are la bază următorul principiu : reacția colorimetrică bazată pe colorația oranj intens, pe care o dă bilirubina cu ionul de zinc în mediu puternic alcalin. Conform tehnicii aplicate, bilirubina se extrage din urină cu cloroform, după care bilirubina este tratată cu sulfat de zinc, în mediu puternic alcalin, când se obține colorația oranj colorimetrabilă, care permite citirea la spectrofotometru.

Experimentările noastre au decurs în următoarele etape :

În prima etapă a cercetărilor, am trasat curba etalon în raport cu care am estimat toate rezultatele experimentărilor noastre. S-a procedat astfel : am realizat o soluție apoasă etalon (mamă) de concentrație 10 mg⁰/₀, din care am preparat prin diluare soluții de concentrații 7,5 mg⁰/₀ ; 5 mg⁰/₀ ; 2,5 mg⁰/₀ și 1 mg⁰/₀. La soluțiile astfel preparate am avut în vedere două aspecte :

A. Trasarea dreptei etalon pe baza valorilor extincțiilor citite pentru concentrații cunoscute, pe soluțiile proaspete.

B. Urmărirea degradării bilirubinei în soluția apoasă etalon, în decurs de 14 zile, tot prin determinarea extincțiilor acestor soluții la diferite intervale de timp și, după înscrierea lor pe dreapta etalon, am căutat concentrațiile corespunzătoare acestora, pentru a vedea dacă ele se mențin la valorile inițiale.

A. În scopul stabilirii dreptei etalon, am efectuat un număr mare de determinări pe soluții apoase de bilirubină de concentrații cunoscute. Corespunzător acestora am găsit valorile extincțiilor cuprinse în tabelul I. Pe baza acestei corespondențe am stabilit dreapta etalon reprezentată grafic în figura 1.

Tabelul I

Concentrația în bilirubină (mg%)	Extincția				
	1	2	3	4	5
1	0,025	0,025	0,03	0,025	0,035
2,5	0,1	0,11	0,1	0,1	0,1
5	0,21	0,2	0,2	0,2	0,2
7,5	0,32	0,30	0,31	0,32	0,32
10	0,42	0,42	0,44	0,42	0,43

Dreapta obținută demonstrează valabilitatea legii Lambert-Beer pe soluția etalon de bilirubină.

Notînd pe grafic valorile extincțiilor care au corespuns celor cinci concentrații, am obținut o dreaptă din valorile corespunzătoare con-

concentrațiilor de : 2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 mg⁰/. Valoarea corespunzătoare concentrației de 1 mg⁰/ se află în afara dreptei etalon. Aceste rezultate ne-au condus la concluzia că metoda este sensibilă și aplicabilă soluțiilor cu concentrații de 2,5⁰/ până la 10 mg⁰/, concentrația de 1 mg⁰/

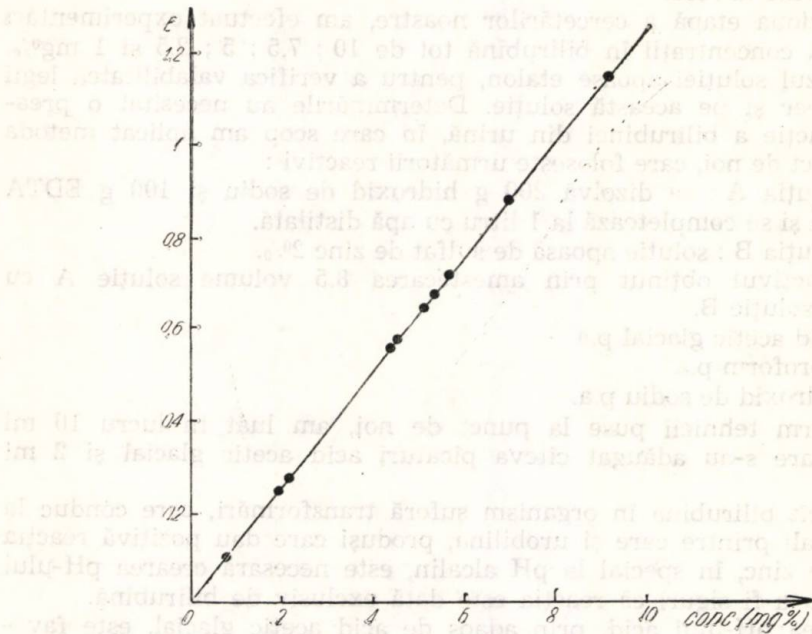


Fig. 1.

Tabelul II

Concentrația în bilirubină (mg%)	Extincție		
	1	2	3
1	0,015	0,015	0,02
2,5	0,06	0,065	0,05
5	0,1	0,11	0,115
7,5	0,17	0,175	0,17
10	0,25	0,245	0,25

și sub 1 mg⁰/, precum și concentrațiile de peste 10 mg⁰/ nerăspunzând sensibil la metoda noastră.

Așa cum reiese din tabel, am repetat determinările în aceleași condiții pentru a urmări reproductibilitatea valorilor și, conform grafi-cului din figura 1, acestea s-au aflat întotdeauna foarte aproape de valorile inițiale.

B. Am urmărit degradarea bilirubinei pe aceleași soluții, după 14 zile de conservare la 4°C, și am citit valorile extincțiilor care sînt redată în tabelul II.

Experimentările efectuate după 14 zile pe soluțiile cu concentrații de 10 ; 7,5 ; 5 ; 2,5 ; și 1 mg⁰/, preparate din soluția mamă, ne-au condus la următoarele rezultate și concluzii : valorile extincțiilor corespunzătoare concentrațiilor respective s-au înscris pe dreapta etalon sau

foarte aproape de aceasta (figura 1, dreapta a 2-a). Determinările efectuate de noi în vederea aprecierii conservabilității bilirubinei în soluție apoasă ne-au condus la concluzia că în soluție apoasă bilirubina a suferit o oarecare degradare pe parcursul celor 14 zile, timp în care soluțiile au fost păstrate la rece.

În a doua etapă a cercetărilor noastre, am efectuat experimentări pe urină cu concentrații în bilirubină tot de 10 ; 7,5 ; 5 ; 2,5 și 1 mg%, ca și în cazul soluției apoase etalon, pentru a verifica valabilitatea legii Lambert-Beer și pe această soluție. Determinările au necesitat o prealabilă extracție a bilirubinei din urină, în care scop am aplicat metoda pusă la punct de noi, care folosește următorii reactivi :

1. Soluția A : se dizolvă 200 g hidroxid de sodiu și 100 g EDTA sodic în apă și se completează la 1 litru cu apă distilată.
2. Soluția B : soluție apoasă de sulfat de zinc 2%.
3. Reactivul obținut prin amestecarea 8,5 volume soluție A cu 1,5 volume soluție B.
4. Acid acetic glacial p.a.
5. Cloroform p.a.
6. Hidroxid de sodiu p.a.

Conform tehnicii puse la punct de noi, am luat în lucru 10 ml urină, la care s-au adăugat cîteva picături acid acetic glacial și 2 ml cloroform.

Intrucît bilirubina în organism suferă transformări, care conduc la produși finali printre care și urobilina, produși care dau pozitivă reacția cu ionul de zinc, în special la pH alcalin, este necesară crearea pH-ului acid, pentru a fi siguri că reacția este dată exclusiv de bilirubină.

Crearea pH-ului acid, prin adaos de acid acetic glacial, este favorabilă extracției cloroformice a urobilinei, permițînd prin înlăturarea stratului cloroformic o bună separare a bilirubinei de componente nedorite.

Deoarece colorația roz a stratului cloroformic (colorație care indică gradul de urobilinurie) a fost slabă, nu a fost necesară decît o singură extracție a urinei luată în lucru. Conform tehnicii, urina extrasă este neutralizată prin adăugarea unei rondele de hidroxid de sodiu, care are rolul de a crea pH-ul optim extracției bilirubinei.

Se lucrează concomitent cu martor și probă ; în ambele eprubete se introduc 2 ml urină extrasă și neutralizată.

În eprubeta conținînd martorul se adaugă 0,2 ml soluție A, iar în eprubeta conținînd proba, 0,2 ml reactiv, care este un amestec de EDTA sodic și sulfat de zinc.

Rolul EDTA este de a complexa ionii de calciu aflați în urină sub formă de săruri, care în condițiile unui pH foarte alcalin pot precipita și ar conduce la rezultate eronate. Prezența EDTA nu influențează în nici un fel reacția dintre bilirubină și ionul de zinc. Reactivul utilizat de noi, sulfatul de zinc, s-a dovedit a fi cel mai sensibil, obținîndu-se în prezența lui colorația oranj evidentă. Numeroasele încercări ale cercetătorilor și ale noastre de a înlocui ionul de zinc cu ionii de Cd, Cu, Hg nu au condus la rezultate satisfăcătoare. De asemenea, nici ionii de magneziu și aluminiu experimentați de noi nu ne-au condus la rezultate pozitive, deși am variat toți parametrii care ar fi putut influența în bine reacția, dovedindu-se astfel o dată în plus sensibilitatea deosebită a ionului de zinc față de bilirubină.

Colorile obținute în eprubetele conținând martorul și proba — rezultate în urma reacției dintre bilirubină și zinc după cinci minute de repaus de la adăugarea reactivilor — le-am citit comparativ la spectrofotometru, la 495 nm.

Aplicînd această metodă, am efectuat mai multe serii de determinări spectrofotometrice, citind la Spekol extincțiile corespunzătoare

Tabelul III

Concentrația în bilirubină (mg%)	Extincția				
	1	2	3	4	5
1	0,09	0,09	0,085	0,09	0,09
2,5	0,21	0,22	0,22	0,21	0,21
5	0,44	0,44	0,44	0,43	0,44
7,5	0,67	0,65	0,67	0,67	0,66
10	0,86	0,86	0,88	0,85	0,86

concentrațiilor cunoscute de noi. Aceste valori sînt cuprinse în tabelul III. Cu valorile obținute am trasat, și pentru urina cu conținut cunoscut în bilirubină, dreapta etalon (fig. 2, dreapta 1).

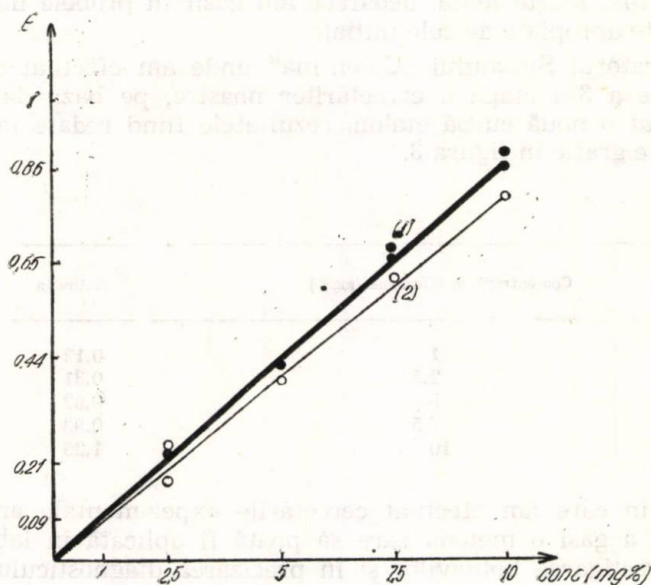


Fig. 2.

Concluziile trase în urma cercetării dreptei etalon de urină cu bilirubină se suprapun celor trase cercetînd soluția apoasă etalon de bilirubină. Punctele obținute din corespondența extincțiilor cu concentrațiile cunoscute de noi se plasează pe dreapta etalon sau aproape de aceasta. Deci, metoda se dovedește sensibilă și în acest caz pentru concentrațiile cercetate.

Literatura de specialitate menționează că bilirubina în lichidele biologice este foarte labilă, ea fiind o substanță fotosensibilă. Pentru

aceasta, pe soluțiile de urină cercetate de noi, cu concentrații cunoscute de bilirubină, am efectuat mai multe serii de determinări spectrofotometrice (rezultatele fiind cuprinse în tabelul IV), care ne-au condus la următoarele concluzii :

Tabelul IV

Concentrația în bilirubină (mg%)	Extincția		
	1	2	3
1	0,08	0,07	0,08
2,5	0,19	0,17	0,23
5	0,41	0,40	0,40
7,5	0,57	0,5	0,5
10	0,80	0,82	0,82

Valorile extincțiilor citate pentru concentrațiile luate în lucru s-au plasat pe dreapta etalon sau foarte aproape de aceasta (vezi fig. 2, dreapta a 2-a).

Rezultatele ne-au permis să tragem și în acest caz concluzia că degradarea pe durata de timp urmărită de noi, pe soluțiile conservate tot la 4°C, a fost foarte lentă, deoarece am găsit în probele noastre concentrații foarte apropiate de cele inițiale.

În laboratorul Spitalului „Colentina“ unde am efectuat determinările în cea de a 3-a etapă a cercetărilor noastre, pe baza datelor obținute am trasat o nouă curbă etalon, rezultatele fiind redată în tabelul V și reprezentate grafic în figura 3.

Tabelul V

Nr. probei	Concentrația în bilirubină (mg%)	Extincția
1	1	0,12
2	2,5	0,31
3	5	0,62
4	7,5	0,93
5	10	1,25

Scopul în care am efectuat cercetările experimentale anterioare a fost acela de a găsi o metodă care să poată fi aplicată în laboratoarele clinice în investigarea bolnavilor și în precizarea diagnosticului.

În realizarea obiectivului propus, metoda pusă la punct de noi în laborator, a cărei valabilitate și reproductibilitate s-a verificat printr-un număr mare de determinări experimentale, a fost aplicată în clinică pe urinele recoltate direct de la bolnavi hepatici, în diverse stadii de evoluție a bolii.

Practic s-a recoltat din clinică urină de la 10 bolnavi hepatici, cu care am procedat conform tehnicii descrisă *in extenso* anterior. Am extras bilirubina cu cloroform, am adăugat reactivul (sulfat de zinc în mediu puternic alcalin) și am obținut în cele 10 probe colorații diferite, pacienții fiind în stadii diferite de boală. Ceea ce ne-a interesat a fost să stabilim concentrația exactă în bilirubină a urinei recoltate, pentru

a determina concordanța existentă între rezultatele obținute în urma analizelor de laborator efectuate și starea clinică a bolnavilor. Probele de urină colorate le-am expus la spectrofotometru, citind pentru fiecare probă extincția respectivă (tabelul VI).

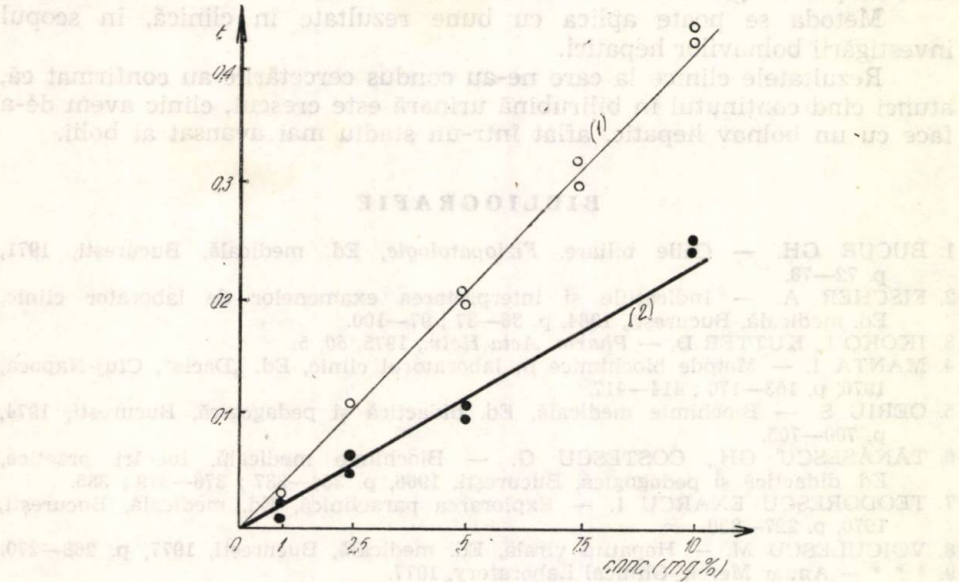


Fig. 3.

Valorile extincțiilor citite le-am raportat la dreapta etalon din figura 3, stabilind astfel concentrațiile corespunzătoare (tabelul V).

Valorile concentrațiilor, așa cum reiese din tabel, sînt diferite și, confruntate cu starea clinică a pacienților, s-a confirmat că ele oglindesc întocmai stadiul de evoluție al bolii.

Tabelul VI

Nr. probei	Extincția	Concentrația în bilirubină (mg%)
1	0,10	0,85
2	0,25	2
3	0,27	2,2
4	0,55	4,45
5	0,57	4,6
6	0,65	5,25
7	0,67	5,4
8	0,71	5,7
9	0,88	7,05
10	1,15	9,2

Pe baza acestor cercetări putem face aprecieri pozitive asupra valabilității metodei puse la punct de noi, metodă pe care o recomandăm laboratoarelor clinice.

CONCLUZII

Pe baza cercetărilor efectuate în laborator și în clinică, am elaborat o metodă rapidă, sensibilă, exactă și reproductibilă, cu ajutorul căreia se pune în evidență prezența bilirubinei și care permite să se facă estimări asupra conținutului exact de bilirubină în urină.

Metoda se poate aplica cu bune rezultate în clinică, în scopul investigării bolnavilor hepatici.

Rezultatele clinice la care ne-au condus cercetările au confirmat că, atunci când conținutul în bilirubină urinară este crescut, clinic avem de-a face cu un bolnav hepatic, aflat într-un stadiu mai avansat al bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. BUCUR GH. — Căile biliare. *Fiziopatologie*, Ed. medicală, București, 1971, p. 72—78.
2. FISCHER A. — Indicațiile și interpretarea examenelor de laborator clinic, Ed. medicală, București, 1964, p. 36—37 ; 97—100.
3. IKOKO I., KUTTER D. — *Pharm. Acta Helv.*, 1975, 50, 5.
4. MANTA I. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Ed. „Dacia”, Cluj-Napoca, 1976, p. 163—170 ; 414—417.
5. OERIU S. — Biochimie medicală, Ed. didactică și pedagogică, București, 1974, p. 700—705.
6. TÂNĂSESCU GH., COSTESCU G. — Biochimie medicală, lucrări practice, Ed. didactică și pedagogică, București, 1966, p. 334—337 ; 376—379 ; 385.
7. TEODORESCU EXARCU I. — Explorarea paraclinică, Ed. medicală, București, 1970, p. 227—230.
8. VOICULESCU M. — Hepatita virală, Ed. medicală, București, 1977, p. 268—270.
9. * * * — Anuar Merck, Clinical Laboratory, 1977.

Articol intrat în redacție la 15.I.1978

Indicele de clasificare : 616.633.937—074

SUMMARY

Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Valeria Butnaru — A NEW METHOD FOR THE DETERMINATION OF BILE PIGMENTS IN BIOLOGICAL FLUIDS

On the basis of laboratory and clinical experiments the authors describe a rapid, original, sensitive and reproducible method, for the accurate determination of urinary bilirubin.

The method is applicable in cases of diseases of the liver, in clinical investigations, for checking the diagnosis and establishing the stage of the disease.

РЕЗЮМЕ

Шт. Тэмэшдан, Теодора Станчу, Валерия Бутнару — НОВЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПИГМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

На основании осуществленных в лаборатории и клинике опытов авторы предлагают оригинальный, быстрый, испытанный и воспроизводимый опыт точного определения содержания билирубинов в моче.

Метод применяется у печеночных больных при клинических исследованиях в целях уточнения диагноза и определения стадии развития заболевания.

Cercetări privind influența unor vitamine asupra activității glutamat-oxalacetat transaminazei (GOT)

Matilda Rosetti, Denisa Mihele

Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

S-a studiat influența exercitată de unele vitamine hidrosolubile — acid ascorbic, piridoxină, riboflavină, nicotinamidă, vitamina K₃ — asupra activității glutamat-oxalacetat transaminazei (GOT).

S-a constatat că vitaminele hidrosolubile investigate exercită o acțiune inhibitorie asupra activității GOT, care activitate în cazul acidului ascorbic este proporțională cu concentrația substanței active. Respectiva proporționalitate poate fi utilizată pentru elaborarea unei metode enzimatic de determinare cantitativă a acestei substanțe.

Vitamine Transaminază

Numeroase cercetări au arătat că există multe substanțe ce pot acționa ca efectori enzimatici, respectiv ca activatori sau inhibitori ai activității enzimelor.

În lucrări anterioare (9, 10) am arătat influența exercitată de o serie de substanțe medicamentoase asupra activității ureazei.

În lucrarea de față ne-am propus să continuăm aceste cercetări, în scopul identificării unor substanțe la care variațiile activității enzimatică, în funcție de concentrația efectorilor, să conducă la o relație pe baza căreia să se poată eventual elabora unele metode enzimatic de dozare a acestora.

În cele ce urmează vor fi prezentate rezultatele unor cercetări privind variațiile glutamat-oxalacetat transaminazei (GOT) sub influența unor soluții de vitamine sau a unor produse medicamentoase. De asemenea, în unele cazuri s-a urmărit și dependența dintre activitatea GOT și concentrația substanțelor luate în studiu.

MATERIALE ȘI METODĂ

În cercetările noastre am utilizat reactivii și metodele indicate mai jos :

Reactivii :

— Soluție substrat tampon : 1,50 g K₂HPO₄ ; 0,20 g KH₂PO₄ ; 0,03 g acid α -cetoglutaric ; 1,32g acid L-aspartic. Se aduce la pH 7,4 cu NaOH 0,4 N și se diluează apoi cu apă bidistilată la 100 ml.

— Soluție tampon : 1,50 g K_2HPO_4 ; 0,20 g KH_2PO_4 . Se aduce la pH 7,4 cu NaOH și se diluează cu apă bidistilată la 100 ml.

— Reactiv cetona : 0,02 g 2,4-dinitrofenilhidrazină la 100 ml HCl N.

— NaOH 0,4 N.

— Soluție GOT : s-a utilizat o soluție GOT (O-Calbiochem, California), conținând 4 mg proteină enzimatică la 1 ml, pe care am diluat-o 1:1 000 cu soluție tampon.

— Soluție etalon de acid piruvic : 22 mg la 100 ml apă bidistilată.

Substanțele investigate cu privire la influența pe care o pot exercita asupra activității GOT au fost :

— Acid ascorbic soluție apoasă 10%.

— Vitamina C, fiole de 500 mg/5 ml, conținând soluție injectabilă 10% de acid ascorbic.

— Vitamina B_2 , fiole de 10 mg/2 ml, conținând soluție injectabilă 0,5% de riboflavină.

— Vitamina B_6 , fiole de 250 mg/5 ml, conținând soluție injectabilă 5% de clorhidrat de piridoxină.

— Vitamina K_3 , fiole de 10 mg/1 ml, conținând soluție apoasă injectabilă 1% de 2 metil-1, 4-naftochinonă.

— Vitamina PP, soluție conținând 20% acid nicotinic.

Determinarea activității GOT

Determinarea activității GOT a fost făcută după metoda Bergmeyer (3), bazată pe principiul reacției de condensare a cetoacizilor rezultați din reacțiile de transaminare, cu 2,4-dinitrofenilhidrazina, cind rezultă hidrazone colorate, care sînt fotometrate.

Pentru a urmări influența preparatelor vitaminice luate în studiu, asupra activității GOT, s-au pus în contact 0,2 ml soluție enzimă cu 0,2 ml soluție efector, în concentrațiile indicate mai sus. După un contact de 30 de minute între enzimă și efector, s-a continuat determinarea conform metodei Bergmeyer.

În paralel s-au preparat martori, tratați identic, dar în care soluția de vitamină a fost înlocuită cu un volum echivalent de soluție tampon.

Exprimarea rezultatelor

Extincțiile au fost citite la un fotometru tip Spekol, la $\lambda = 546$ m μ , iar rezultatele au fost exprimate în unități GOT, deduse conform indicațiilor metodei Bergmeyer, cu ajutorul unei curbe etalon stabilite cu soluții standard de acid piruvic și substrat tampon.

Curba s-a determinat prin metoda celor mai mici pătrate.

Ordonata la origine va fi egală cu :

$$a = \frac{\left(\sum_1^N y_n \right) \cdot \left(\sum_1^N x_n^2 \right) - \left(\sum_1^N x_n \right) \left(\sum_1^N x_n y_n \right)}{N \left(\sum_1^N x_n^2 \right) - \left(\sum_1^N x_n \right)^2}$$

iar panta va fi :

$$= \frac{N \cdot \left(\sum_1^N x_n y_n \right) - \left(\sum_1^N x_n \right) \left(\sum_1^N y_n \right)}{N \cdot \left(\sum_1^N x_n^2 \right) - \left(\sum_1^N x_n \right)^2}$$

în care :

N = numărul de puncte experimentale

x_n și y_n = perechile valorilor experimentale

Din calcule rezultă : $a = 0,035$ și $\alpha = 0,0013$

Reprezentăm dreapta $y = a + \alpha x = 0,0035 + 0,0013$ prin două puncte ale ei :

— la $x = 0$; $y = a$ și anume 0,035

— la $x = 100$; $y = 0,035 + 0,13 = 0,165$

Se constată că dreapta trece în mod satisfăcător prin cele cinci puncte experimentale și are aspectul prezentat în figura 1.

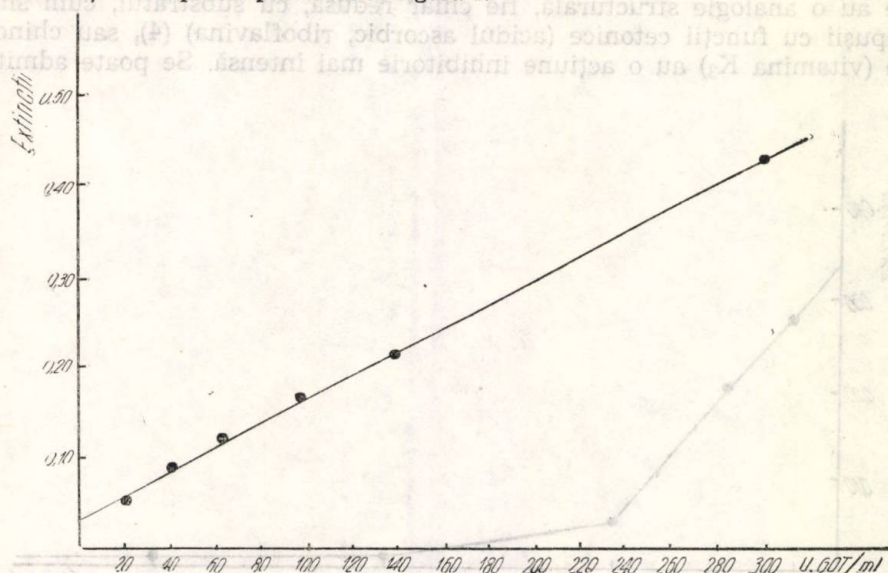


Fig. 1. — Curba etalon exprimată în unități GOT.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. S-a cercetat influența exercitată asupra activității unei soluții de GOT de către o soluție de acid ascorbic 10%, precum și de către o serie de preparate farmaceutice conținând vitamine, cum sînt : vitamina C (soluție apoasă injectabilă, 10 g⁰/o), vitamina B₂ (soluție apoasă injectabilă, 0,5 g⁰/o), vitamina B₆ (soluție apoasă injectabilă, 5⁰/o), vitamina K₃ (soluție apoasă injectabilă, 1% de 2-metil-1,4-naftochinona), vitamina PP (soluție injectabilă, 20⁰/o).

Determinările făcute au condus la rezultatele prezentate în figura 2.

Din datele obținute se constată că, în timp ce soluția de vitamina B₆ și cea de vitamina PP exercită asupra activității enzimei o acțiune slab inhibitorie, soluțiile de vitamină C (atît cea preparată din substanță pură, cît și soluția injectabilă provenită din fiole), de vitamina K₃ și de vitamină B₂ au o acțiune inhibitorie mai accentuată. Acțiunea cea mai pronunțată s-a observat la vitamina C.

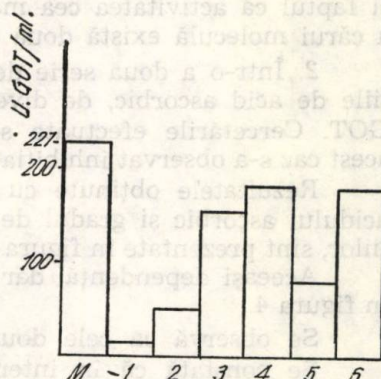


Fig. 2. — Variațiile activității GOT sub acțiunea inhibitorie a vitaminelor.

M = martor ; 1 = acid ascorbic, soluție apoasă 10⁰/o ; 2 = vitamina C fiole de 500 mg/5 ml ; 3 = vitamina B₂ fiole de 10 mg/2 ml ; 4 = vitamina B₆ fiole de 250 mg/5 ml ; 5 = vitamina K₃ fiole de 10 mg/5 ml ; 6 = vitamina PP, 20 g⁰/o.

Dacă se ține seama de faptul că în cazul GOT coeziunea este piridoxal-fosfatul, se constată că substanțele care au o anumită analogie structurală cu acesta, cum sînt vitamina B₆ sau vitamina PP (5,6), nu influențează decît în mică măsură activitatea enzimei. Însă substanțele care au o analogie structurală, fie chiar redusă, cu substratul, cum sînt compușii cu funcții cetonice (acidul ascorbic, riboflavina) (4), sau chinonice (vitamina K₃) au o acțiune inhibitorie mai intensă. Se poate admite

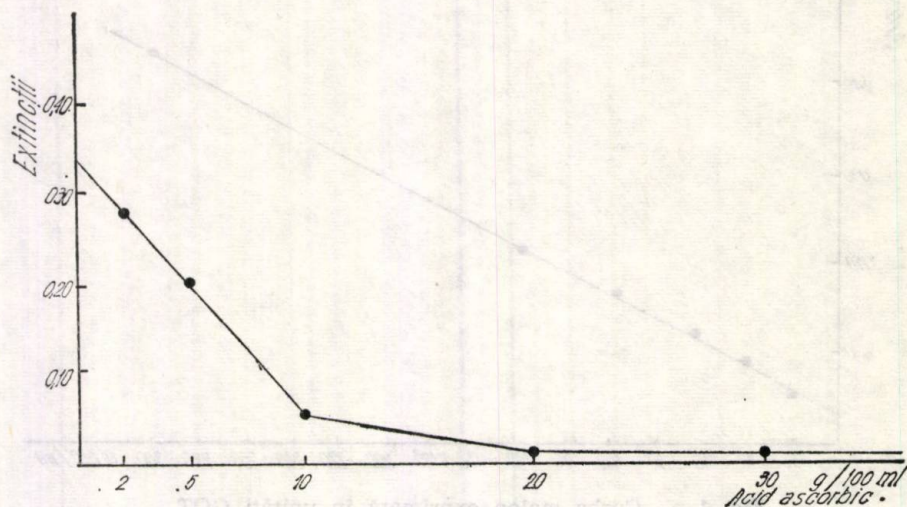


Fig. 3. — Variațiile activității GOT sub acțiunea acidului ascorbic în diferite concentrații (exprimate în extincții).

că, prin funcția lor carbonilică, acești compuși pot inhiba parțial reacția de transaminare, etapă în care piridoxamina intră în reacție cu compușii carbonilici, pentru a forma o bază Schiff. Pentru această ipoteză pledează și faptul că activitatea cea mai intensă se observă la acidul ascorbic, în a cărui moleculă există două funcții cetonice (1, 2, 8).

2. Într-o a doua serie de cercetări am urmărit modul în care soluțiile de acid ascorbic, de diverse concentrații, influențează activitatea GOT. Cercetările efectuate s-au referit la acidul ascorbic, întrucît în acest caz s-a observat inhibiția cea mai intensă.

Rezultatele obținute cu privire la dependența dintre concentrația acidului ascorbic și gradul de inhibiție, exprimată prin variațiile extincțiilor, sînt prezentate în figura 3.

Aceeași dependență, dar exprimată în unități GOT, este prezentată în figura 4.

Se observă că cele două curbe au un aspect perfect comparabil.

Se constată că în intervalul de concentrație 0—10 g/o există o dependență marcată între intensitatea inhibiției și concentrația inhibitorului. Această dependență ia aspectul unei proporționalități directe, așa încît, în principiu, se poate elabora o tehnică de dozare enzimatică a acidului ascorbic, bazată pe inhibiția exercitată de acesta asupra activității GOT. O asemenea metodă ar avea o specificitate destul de marcată, deși precizia ar fi mai mică decît a metodelor fizico-chimice utilizate actualmente în mod curent.

Un avantaj în plus al acestei metode îl constituie faptul că acidul ascorbic, nu numai în stare pură, dar și asociat cu alte substanțe — cum sînt stabilizatorii și conservanții existenți în fiolele de acid ascorbic — își păstrează activitatea inhibitorie, deși uneori ușor diminuată.

E de admis, deci, că pe baza inhibiției activității GOT, acidul ascorbic ar putea fi dozat și în amestecurile complexe care l-ar conține. Datele referitoare la acest aspect vor constitui subiectul unei comunicări viitoare.

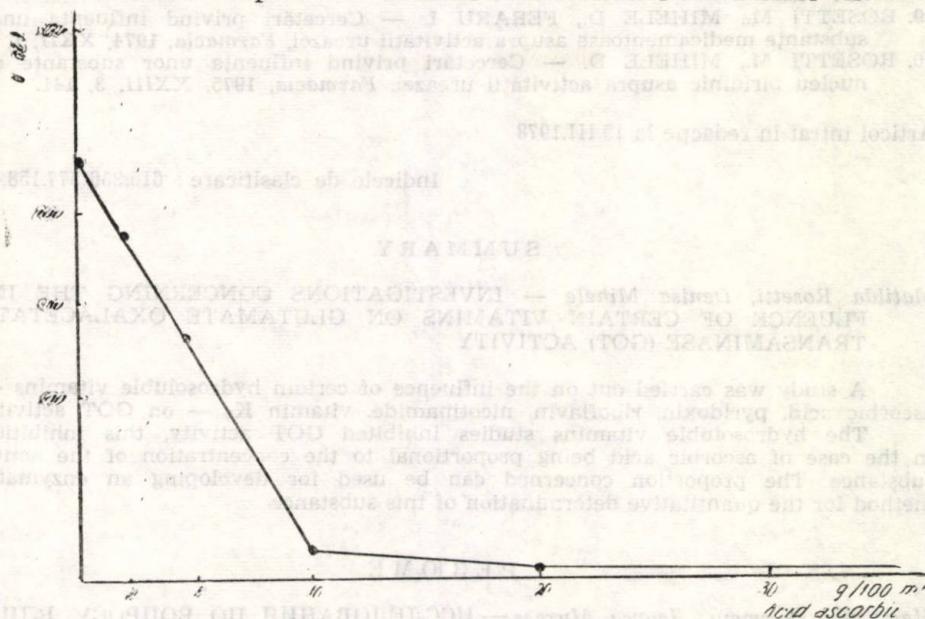


Fig. 4. — Variațiile activității GOT sub acțiunea acidului ascorbic în diferite concentrații (exprimare în unități GOT).

CONCLUZII

1. S-a cercetat influența exercitată de soluțiile de acid ascorbic 10%, vitamina C, fiole de 500 mg/5 ml (conținând soluție injectabilă 10% de acid ascorbic), vitamina B₂, fiole de 10 mg/2 ml (conținând soluție injectabilă 0,5 g% de riboflavină), vitamina B₆, fiole de 250 mg/5 ml (conținând soluție injectabilă 5 g% de clorhidrat de piridoxină), vitamina K₃, fiole de 10 mg/1 ml (conținând soluție apoasă injectabilă 1 g% de 2-metil-1,4-naftochinonă) și vitamina PP (soluție conținând 20 g% acid nicotinic) asupra activității GOT.

2. S-a constatat că acțiunea inhibitorie cea mai mare asupra activității GOT o exercită soluțiile de acid ascorbic, iar acțiunea inhibitorie cea mai scăzută o au soluțiile de vitamină B₆ și soluțiile de vitamină PP.

3. Acțiunea inhibitorie a acidului ascorbic asupra activității GOT este proporțională cu concentrația inhibitorului în intervalul 0—10 g%.

BIBLIOGRAFIE

1. AMMON R., DIRSCHERL W. — Fermente. Hormone. Vitamine, B. vol. III, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974.
2. ATTALI J. R. — La vitamine C, *Gaz. méd. Fr.*, 1977, 84, 14, 1501—1551.
3. BERGMAYER H. U. — Methods in Enzymatic Analysis, Academic Press, New York-Londra, 1963.

4. CERLETTI P. — Riboflavina e coenzimi flavinice, *Acta vitamin.* (Milano), 1971, fasc. 5—6, 169—200.
5. DIXON M., WEBB C. E. — *Enzymes*, Ed. Longmans, Londra, 1965.
6. FASELLA P., FANELLI-ROSSI F. — Biochimica della Vitamina B₆, aspetti attuali, 1970.
7. FLORKIN M., STOTZ I. H. — *Comprehensive biochemistry*, vol. II. Metabolism of vitamins and trace elements, Ed. Elsevier, Amsterdam, 1970.
8. NITSCHKE W. G. — Vitamina C și indicațiile sale, *Med. Mschr.*, 1973, 27, 10, 454—459.
9. ROSETTI M., MIHELE D., FERARU I. — Cercetări privind influența unor substanțe medicamentoase asupra activității ureazei, *Farmacia*, 1974, XXII, 1, 1.
10. ROSETTI M., MIHELE D. — Cercetări privind influența unor substanțe cu nucleu piridinic asupra activității ureazei, *Farmacia*, 1975, XXIII, 3, 141.

Articol intrat în redacție la 15.III.1978

Indicele de clasificare : 615.356:577.158.45

SUMMARY

Matilda Rosetti, Denisa Mihele — INVESTIGATIONS CONCERNING THE INFLUENCE OF CERTAIN VITAMINS ON GLUTAMATE OXALACETATE TRANSAMINASE (GOT) ACTIVITY

A study was carried out on the influence of certain hydrosoluble vitamins — ascorbic acid, pyridoxin, riboflavin, nicotinamide, vitamin K₃ — on GOT activity. The hydrosoluble vitamins studies inhibited GOT activity, this inhibition in the case of ascorbic acid being proportional to the concentration of the active substance. The proportion concerned can be used for developing an enzymatic method for the quantitative determination of this substance.

РЕЗЮМЕ

Матильда Росетти, Дениса Михеле — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГЛЮТАМАТ-ОКСАЛАЦЕТАТА ТРАНСАМИНАЗЫ (GOT)

Исследовалось влияние, оказываемое некоторыми водорастворимыми витаминами — аскорбиновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, никотинамид, витамин K₃ —, на деятельность глутамат — оксалацетата трансаминазы.

Было констатиrowано, что исследованные водорастворимые витамины оказывают тормозящее действие на деятельность (GOT) и — если речь идет об аскорбиновой кислоте — эта деятельность пропорциональна концентрации активного препарата. Соответствующая пропорциональность реактива может быть использована для разработки энзиматического метода в целях количественного определения препарата.

Determinarea spectrofotometrică a dioxidului de azot din atmosferele industriale

T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Ecaterina Radu

Laboratorul de toxicologie și chimie-fizică, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT

Metoda elaborată este foarte sensibilă și prezintă importanță practică pentru determinarea dioxidului de azot din atmosferele industriale. Ea are la bază reacția dintre dioxidul de azot și soluțiile alcaline, din care rezultă cantități echimoleculare de nitrit și nitrat, nitritul rezultând determinându-se spectrofotometric prin reacția de formare a 8-hidroxicchinolein-4-azo-sulfatazazol (cuplarea clorurii de diazoniu a sulfatazazolului cu 8-hidroxicchinoleina). Azocolorantul format, prin alcalinizare cu soluție de hidroxid de sodiu, dă starea respectivă, solubilă în apă și cu mare putere tinctorială (molecula sa fiind foarte mare). Sensibilitatea metodei merge pînă la 0,01 g/ml. Produsul rezultat din reacție este colorat în roșu și are maximum de absorbție la 510 nm.

Igiena mediului
Nitrogenium

Unii oxizi ai azotului (NO , NO_2), în cadrul unor procese tehnologice industriale sau de laborator, prezintă importanță toxicologică, deoarece se răspîndesc în atmosferă și contribuie la poluarea acesteia. Studiile experimentale pe animale (2) au arătat că dioxidul de azot este de patru ori mai toxic decît monoxidul de azot și de 10 ori mai toxic decît monoxidul de carbon. Pentru aceste considerente, depistarea și determinarea dioxidului de azot din atmosferele industriale a constituit obiectul unor studii de analiză toxicologică, prin metodologii și tehnici de mare finețe.

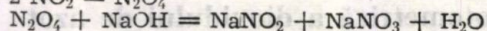
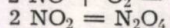
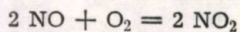
Majoritatea metodelor, citate în literatura de specialitate, au la bază o reacție de diazotare și apoi de cuplare cu un agent chimic, rezultînd un colorant azoic, care este apoi determinat spectrofotometric. Dintre acestea menționăm: metoda Griess, Griess-Ilosvay, citate de Chovin (2), Griess-Saltzman, modificată de Buck și Stratman (5), Huygens și Steerman (4), Popa și colab. (1), Popa și Stan (3) etc. Datele monografice (2) menționează și alte tehnici (manuale și automate), care au la bază absorbția fie în I.R., fie în U.V.

Dintre metodele menționate, cele spectrofotometrice prezintă importanță din punct de vedere practic, fiind sensibile și specifice.

În lucrarea de față prezentăm o metodă spectrofotometrică, în vederea determinării dioxidului de azot din atmosferele industriale. În

urma experimentărilor efectuate, ne-am oprit la reacția de diazotare a sulfatiazolului și de cuplare cu 8-hidroxichinoleina, care ne-a condus la rezultate bune.

Principiul metodei se bazează pe reacția dioxidului de azot cu soluțiile alcaline, din care rezultă cantități echivalente de nitrit și nitrat, iar nitritul format se determină spectrofotometric prin reacția de formare a 8-hidroxichinolein-4-azo-sulfatiazolului (cuplarea clorurii de diazoniu a sulfatiazolului cu 8-hidroxichinoleina).



Reactivi necesari

1. Soluție absorbantă de hidroxid de sodiu 0,1 N.
2. Soluție clorhidrică de sulfatiazol 0,1%. 0,1 g sulfatiazol se introduce într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă cca 50 ml apă, 2 ml acid clorhidric concentrat și se completează la semn.
3. Soluție apoasă de 8-hidroxichinoleină 0,1% (pentru dizolvare se adaugă câteva picături de acid clorhidric).
4. Soluție de hidroxid de sodiu 20%.
5. Soluție etalon . 1,0792 g azotit de sodiu se dizolvă în 1000 ml apă ; 1 ml = 1 mg NO_2 . Pentru soluția etalon de lucru, 5 ml se diluează în 1000 ml ; 1 ml = 0,005 mg NO_2 .

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Atmosfera de cercetat se aspiră prin două vase absorbante, legate în serie, fiecare conținând câte 10 ml NaOH 0,1 N ; debitul este de 0,5 litri pe minut. Apoi, conținutul vaselor absorbante se aduce într-o eprubetă gradată și se completează, dacă este cazul, la volum exact cu soluție absorbantă. Din această soluție se iau porțiuni de 0,5—1,0—2,0 ml, se aduc în baloane cotate de 25 ml, se adaugă cca 10 ml apă în fiecare probă, se țin pe baia de gheață 10—15 minute și apoi se adăunează câte 1 ml soluție clorhidrică de sulfatiazol 0,1%, 1 ml soluție 8—hidroxichinoleină 0,1%, răcindu-se de fiecare dată pe baia de gheață timp de 10 minute și respectându-se câte o pauză de 2 minute între adaosul succesiv de reactivi. Se adaugă, în continuare, câte 0,5 ml soluție hidroxid de sodiu 20% și apoi se completează la semn cu apă distilată.

După un repaus de 30 de minute se determină densitatea optică și se raportează față de o curbă de etalonare.

Pentru trasarea curbei de etalonare, într-o serie de baloane cotate de 25 ml se introduc 0,5—1,0, 1,5—2,0—2,5 și 3,0 ml soluție etalon de lucru, corespunzător concentrațiilor de 2,5—5—7,5—10—12,5 și 15 g NO_2 ; se adaugă cca 10 ml apă, câte 1 ml soluție clorhidrică de sulfatiazol 0,1%, 1 ml soluție 8-hidroxichinoleină 0,1%, 0,5 ml hidroxid de sodiu 20%, în condițiile probei de analizat și se completează cu apă la semn.

După 30 de minute, la una din probele scării etalon s-a determinat curba de absorbție, care ne-a indicat un maximum de absorbție la 510 nm. După stabilirea curbei de absorbție, s-a determinat densitatea optică a scării etalon și a unei probe de analizat (care se încadrează mai bine în scară), cu ajutorul spectrofotometrului Spekol, la 510 nm, cuva de 1 cm, față de un martor. Rezultatele experimentale dovedesc că se aplică legea Lambert-Beer.

Pentru calcul se ține seama de cantitatea totală de soluție absorbantă luată în lucru și de volumul de aer recoltat exprimat în litri. Rezultatul final se înmulțește cu 2 pentru a afla cantitatea totală de oxizi de azot, deoarece conform reacției (menționată la principiul metodei) numai jumătate din N_2O_4 a fost transformat în azotit.

Metoda elaborată de noi a fost aplicată printr-un studiu comparativ cu alte trei metode, care au la bază reacția de formare a sulfanilamidocrisoidinei (1), a p-hidroxibenzen-azo-benzen-p'-sulfonamidă (3) și a metodei Griess (cuplarea clorurii de diazoniu a acidului sulfanilic cu alfa-naftilamina), la determinarea dioxidului de azot din atmosfere industriale, în cadrul unor secții de acid azotic.

Studiul comparativ, efectuat pe aceleași probe, în aceleași condiții de recoltare și de lucru, scoate în evidență eficiența metodei propusă de noi, caracterizată printr-o mare sensibilitate. Rezultatele experimentale sînt inserate în tabelul I.

Tabelul I

Numărul probei	Metodele utilizate			
	Sulfanilamidocrisoidina	p-hidroxibenzen-azo-benzen,p'-sulfonamidă	Griess	8-hidroxichinolein-4-azo-sulfatiazol
	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
1	2,915	2,00	3,50	4,25
2	2,385	1,75	2,83	3,75
3	1,06	0,75	1,43	2,00
4	3,00	2,10	3,60	4,50
5	3,60	2,50	4,60	6,00

CONCLUZII

1. Metoda propusă este simplă, rapidă, sensibilă și cu mare specificitate.
2. Studiul comparativ, față de alte trei metode spectrofotometrice de dozare a dioxidului de azot din aer, a dovedit că metoda preconizată de noi dispune de sensibilitate mare și o bună specificitate.
3. Metoda elaborată prezintă importanță practică, putînd fi aplicată cu succes la determinarea oxizilor de azot din atmosferele industriale.
4. Sensibilitatea 0,01 g/ml.

BIBLIOGRAFIE

1. CHOVIN P. — Physicochimie et physiopatologie des polluants atmospherique. Paris, 1972.
2. HUYGENS C. — *Ann. Chim.*, 1970, 42, 407.
3. POPA I., PURCEREA I., VASILIEV R. — *Farmaciază*, 1953, 1, 42—43.
4. POPA I., STAN T. — *Lucrări practice de toxicologie*, I.M.F. — București, 1971, p. 86—88.
5. STRATMANN H., BUCK M. — *Int. J. Air Water Poll.* 1966, 10, 5, 313—326.
6. * * * — *Metode de investigare în sectorul de igiena muncii*, vol. I, Institutul de igienă și sănătate publică, București, 1969.
7. * * * — *Metode de determinare a poluanților din aer*, vol. I, Institutul de igienă și sănătate publică, București, 1972.

Articol intrat în redacție la 20.X.1978

Indicele de clasificare : 614.71:546.17

SUMMARY

T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Ecaterina Radu — SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF NITROGEN DIOXIDE IN INDUSTRIAL ATMOSPHERE

The method developed by the authors is very sensitive and of practical importance for the determination of nitrogen dioxide in industrial atmosphere. It is based upon the reaction between nitrogen dioxide and alkaline solutions, resulting in equimolar amounts of nitrites and nitrates. The resulting nitrite is determined spectrophotometrically by the reaction of 8-hydroxyquinoline-4-azosulphathiazol formation (coupling of sulphathiazol diazonium chloride with 8-hydroxyquinoline). Alkalinization of the azo dye formed with a sodium hydroxide solution gives a salt soluble in water and with a powerful tinctorial potential (its molecule being very great). The sensitivity of the method is of up to 0.01 g/ml. The resulting products stains red and presents maximum absorption at 510 nm.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Василика Антонеску, Эуфемия Штефанеску, Екатерина Раду — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИОКСИДА АЗОТА В ПРОМЫШЛЕННОЙ СРЕДЕ

Разработанный метод является весьма чувствительным и представляет практическую ценность для определения диоксида азота в промышленной атмосфере. В его основе лежит реакция между диоксидом азота и щелочными растворами, из которых получаются экимолекулярные количества нитрита и нитрата, причем полученный нитрит определяется спектрофотометрическим посредством реакции формирования 8-гидрокси-кимолеин-4-азо-сульфатазозол (соединение хлористого диазония сульфатазозола с 8-гидроксикинолином). Азокраситель, полученный путем ошелочения раствором гидроксида натрия, дает соответствующую соль, растворимую в воде, и с большой тинкториальной силой (обладавая весьма большой молекулой). Чувствительность метода доходит до 0,01 г/мл. Продукт, получившийся после реакции, окрашен в красный цвет и обладает максимумом абсорбции на 510 нм.

I. Studiul fizico-chimic al interacțiunilor unor substanțe medicamentoase din clasa 8-hidroxichinoleinei cu bentonite indigene

Viorica Tiniș, Maria Neamțu, I. Grecu

Facultatea de farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a întreprins un studiu derivatografic și röntgenstructural asupra unor bentosorbanți cu bentonită din Valea Chioarului și unele medicamente cu acțiune antimicrobică și antibacteriană din clasa 8-hidroxichinoleinei.

S-a urmărit modul de cedare a substanțelor medicamentoase în prezența HCl; NaCl; PEG-1500, a bromurii de cetrimoniu și sucului gastric artificial.

Prin teste de difuziune pe agar s-a urmărit influența concentrației bentonitei asupra acțiunii antibacteriene a 8-hidroxichinoleinei și jatrenului.

*Chinolinum
Bentonite*

Bentonitele, minerale argiloase — dintre care montmorilonitei, component principal cu rețea stratificată, i se datoresc proprietăți caracteristice, cu largi aplicații în industria farmaceutică — sînt utilizate atît în scop curativ în preparate cu acțiune antidiareică (1), antiacidă (2), în intoxicațiile medicamentoase (3), cît mai ales ca substanță ajutătoare în tehnologia de obținere a diferitelor forme farmaceutice (4, 5).

Ținînd seama de studiul fizico-chimic întreprins asupra unor bentonite indigene, printre care și bentonita sodică de Valea Chioarului, cu capacitate mare de umflare și de schimb (6), în prezenta lucrare s-a urmărit studiul comparativ al reacțiilor de schimb cu unele substanțe medicamentoase cu acțiune antibacteriană și antimicrobică din clasa 8-hidroxichinoleinei, cum sînt: 8-hidroxichinoleina; 5-7-diclor-2-metil-8-hidroxichinoleina și a 5-7-dibrom-8-hidroxichinoleina sub formă de clorhidrați.

În acest scop, au fost efectuate derivatogramele și difractogramele bentosorbanților respectivi, comparativ cu bentonita de Valea Chioarului înnobilită și s-a urmărit modul de cedare a substanțelor medicamentoase din bentosorbați în prezența acidului clorhidric, a clorurii de sodiu, PEG 1500, bromurii de cetrimoniu și sucului gastric și influența concentrației de bentonită asupra acțiunii antibacteriene a unor derivați de chinoleină.

MODUL DE LUCRU

Obținerea bentosorbaților

În baloane cotate, de 100 ml, se tratează 3 g bentonită de Valea Chioarului activată cu HCl (6), cu $\approx 0,5$ g clorhidrați de 8-hidroxichino-
leină (Sunacol), 5-7-diclor-2-metil-8-hidroxichino-
leină (Saprosan) sau
5,7-dibrom-8-hidroxichino-
leină și se completează cu apă distilată la semn.
Se agită timp de două ore cu un agitator magnetic, se centrifughează, se
îndepărtează supernatantul, iar reziduul se spală de câteva ori cu apă
distilată și se usucă la temperatura camerei.

Din studiul comparativ al derivatogramelor (figurile 1 și 2), efec-
tuate în intervalul de temperatură 20—1500°, cu ajutorul unui derivato-
graf Rdely-Paulik, se observă următoarele :

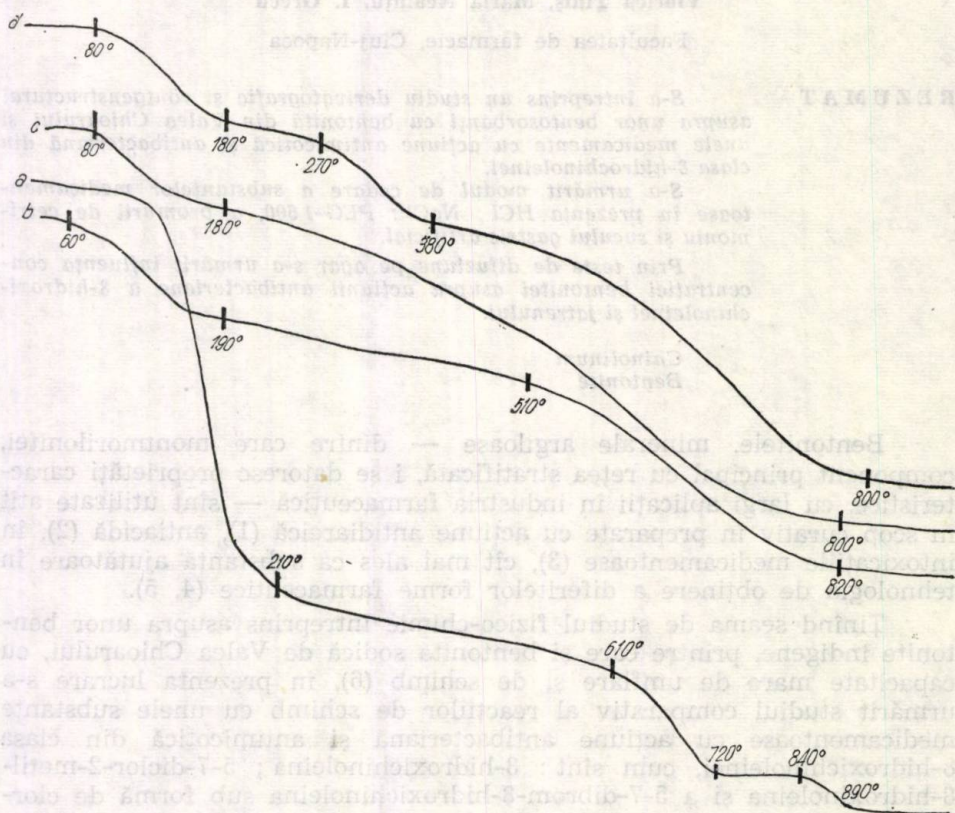


Fig. 1. — Termogramele :

- a) bentonită ; b) bentonită-8-hidroxichino-
leină ; c) bentonită-5,7-diclor-2-metil-8-hidroxichino-
leină ; d) bentonită-5,7-dibrom-8-hidroxichino-
leină.

Bentosorbatul cu 8-hidroxichino-
leină este stabil pînă la 60°C, iar
cel cu 5,7-diclor-2-metil-8-hidroxichino-
leină și 5,7-dibrom-8-hidroxichi-
no-
leină, pînă la 80°C. Urmează apoi o pierdere mai accentuată în greu-
tate, care se datorește eliminării apei absorbite, însoțită de apariția în
curba ATD a unui efect endoterm puternic, la 120°C, pentru sorbatul
cu 8-hidroxichino-
leină și la 130°C pentru ceilalți bentosorbați. Spre deo-

sebite de bentonită, în ATD la bentosorbați apar efecte exoterme la aproximativ 360°C, în cazul celui de 8-hidroxichinoleină, la 420°C în cazul celui cu Saprozan și între 220 și 550°C la cel cu 5,7-dibrom-8-hidroxichinoleină. Temperatura relativ ridicată a acestor efecte indică o legare destul de puternică a substanțelor absorbite. Restul efectelor endo- și exoterme sînt caracteristice și bentonitei și nu apar modificări substanțiale.

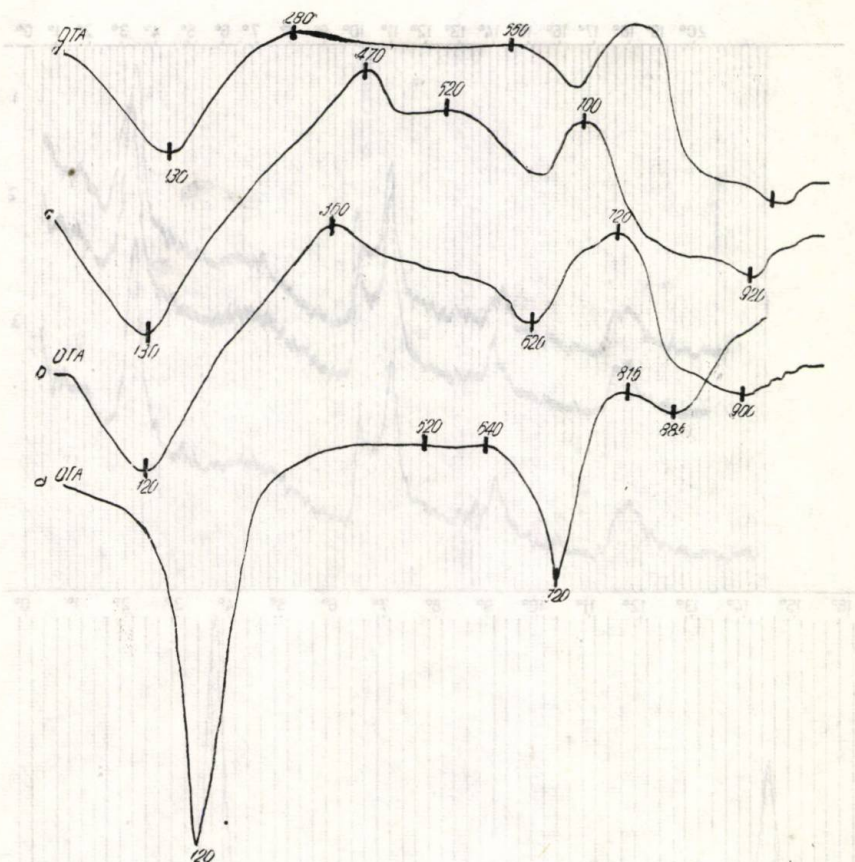


Fig. 2. — Termidiferențialele :
a) bentonită ; b) bentonită-8-hidroxichinoleină ; c) 5, 7-diclor-2-metil-8-hidroxi-
chinoleină ; d) 5, 7-dibrom-8-hidroxichinoleină.

Studiul röntgenstructural

Difractogramele bentosorbaților cu derivații de chinoleină (fig. 3, tabelul I), efectuate cu ajutorul unui difractometru TUR-M-61, cu antecadot de cupru, 40KV și 19 mA, indică următoarele :

Distanța reticulară în direcția axei c, caracteristică montmorilonitei, crește în general într-o proporție mai redusă, comparativ cu a celorlalți bentosorbați studiați (6). Ea variază de la 12,617 Å la martor, la $d = 13,380$ Å la bentosorbatul cu 5,7-dibromchinoleină și, respectiv, 13,586 Å la bentosorbații cu 5,7-diclorchinoleină și 8-hidroxichinoleină.

Acest fapt atestă că absorbția derivaților de chinoleină pe bentonita de Valea Chioarului activată acid are loc printr-un proces de schimb ionic între ionii compensatori ai montmorilonitei și derivații de chinoleină și printr-o fizioadsorbție. Moleculele organice adsorbite se fixează, probabil, într-o cantitate mai mică între pachetele de straturi ale montmorilonitei (distanța reticulară în direcția axei c, după adsorbția mole-

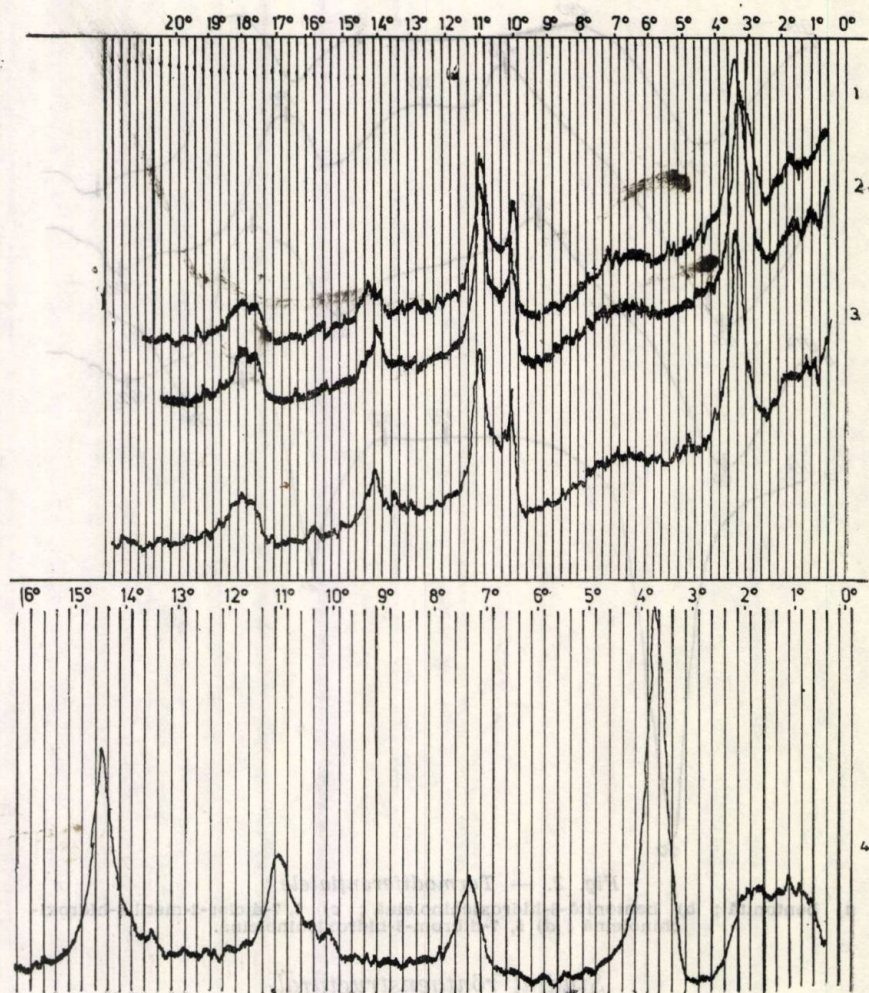


Fig. 3. — Röntgenograme :

- 1) bentonită-5, 7-dibrom-8-hidroxicinoleină ; 2 bentonită-5, 7-diclor-2-metil-8-hidroxicinoleină ; 3) bentonită-8-hidroxicinoleină ; 4) bentonită de Valea Chioarului.

culelor organice, crește într-o proporție mai redusă) și într-o cantitate mai mare la suprafața particulelor de montmorilonită (1, 2, 3).

Celelalte distanțe reticulare caracteristice montmorilonitei nu se modifică.

3 Studiul desorbției bentosorbaților cu derivați de chinoleină

Probe de aproximativ 0,1 g bentosorbat au fost tratate cu : 25 ml apă ; NaCl 1N ; PEG 1500 + NaCl 1M ; soluție 1% de bromură de cetrimoniu și bromură de cetil-trimetil amoniu, precum și cu suc gastric artificial și au fost agitate timp de o oră, cu un agitator magnetic.

În funcție de natura substanței adăugate și de timp, s-a determinat cantitatea de substanță activă pusă în libertate de aproximativ 0,1 g bentosorbat/26 ml, după o oră.

Rezultatele sînt indicate în tabelul II.

Tabelul I

Nr. crt.	Bentonită din Valea Chioarului		Bentosorbați cu :					
			5, 7-Br-chinoleină		5, 7-Cl-chinoleină		8-hidroxi-chinoleină	
	d/n Å	i	d/n Å	i	d/n Å	i	d/n Å	i
1	12,617	fi	13,380	fi	13,586	fi	13,586	fi
2	7,1320	s	4,4577	i	4,4800	i	4,4577	i
3	6,3203	s	4,0367	fi	4,0440	fi	4,0440	fi
4	6,1884	s	3,2176	s	3,1883	i	3,3482	s
5	6,0209	s	3,1617	s	2,5544	s	3,1883	i
6	4,4357	i	3,1291	i	2,5196	i	2,8376	s
7	4,0367	fi	2,5544	i			2,5060	i
8	3,1184	i	2,5060	i				
9	2,5196	i						

Dozarea derivaților de 8-hidroxichinoleină a fost efectuată spectrofotometric, pe baza reacției de culoare cu $\text{FeCl}_3 \cdot 1\%$ în 2-etoxietanol la $\lambda = 650 \text{ nm}$, față de 2-etoxietanol (4, 5, 6, 7).

Tabelul II

Sorbat	Substanță activă eliberată %				
	H ₂ O	NaCl 1N	PEG 1500 + NaCl 1M	Cetrimon bromură %	Suc gastric
1 g bentosorbat, 0,1350 g, 8-OH-chinoleină	0-1	3,84	7,11	4,82	12,95
1 g bentosorbat 0,2124 g, 5,7-Cl-2-metil-8-OH-chinoleină	0-1	1,93	2,32	4,34	5,22
1 g bentosorbat 0,2670 g, 5, 7-Br-8-OH-chinoleină	0-1	1,71	2,02	2,44	2,20

Din datele obținute, se observă că cea mai mare cantitate de substanță cedată după o oră nu depășește 12,95%, ceea ce denotă o legare destul de puternică a substanțelor medicamentoase de acest tip, cu bentonita. Cantitatea % de substanță eliberată scade în următoarea ordine :

8-OH-chinoleină > 5,7-Cl-2-metil-8-OH-chinoleină > 5,7-Br-8-OH-chinoleină.

Cantități ceva mai mari de substanță activă se eliberează în suc gastric, cetrimon bromură 1% și PEG 1500 și variază în funcție de timp, așa cum reiese din figurile 4, 5 și 6.

Cantitatea de substanță cedată după 24 de ore nu depășește 30% în cazul 8-OH-chinoleinei.

Influența concentrației bentonitei asupra acțiunii antibacteriene a derivaților de chinoleină

Cu ajutorul testelor de difuziune pe agar, s-a cercetat influența bentonitei, în concentrații crescînde, asupra activității antibacteriene, utilizînd tulpini de *Staphylococcus aureus* (7).

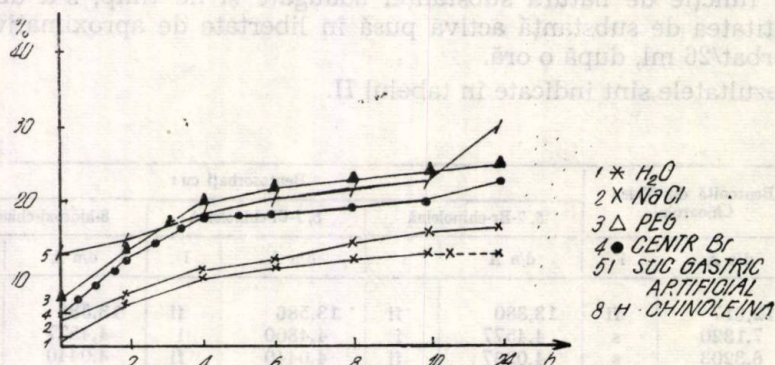


Fig. 4. — Cedarea în timp a 8-OH-chinoleinei.

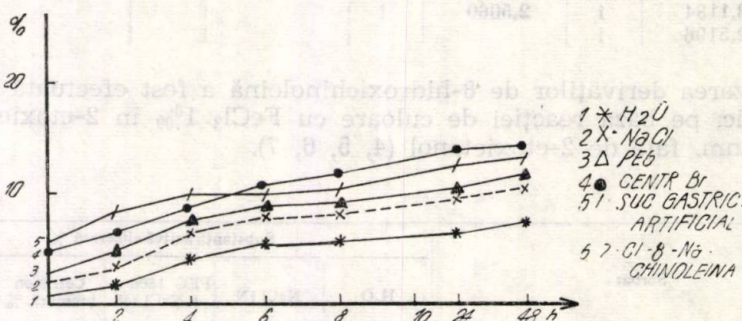


Fig. 5. — Cedarea în timp a 5,7-diclor-2-metil-8-hidroxicinoleinei.

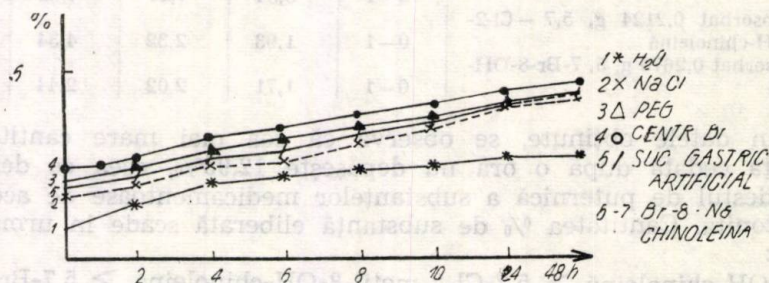


Fig. 6. — Cedarea în timp a 5,7-dibrom-8-hidroxicinoleinei.

Rezultatele au fost calculate prin interpolarea diametrului zonei de inhibiție și au fost reprezentate valorile medii pentru trei determinări (fig. 7). Se observă o scădere însemnată a activității antibacteriene a 8-hidroxicinoleinei și yatrenului în funcție de creșterea cantității de

bentonită. De exemplu, la 2 g bentonită activitatea antibacteriană scade la 20% (vezi fig. 7).

În cazul yatrenului, la 2 g bentonită inhibiția este de 100%, iar la 1 g, de 50%.

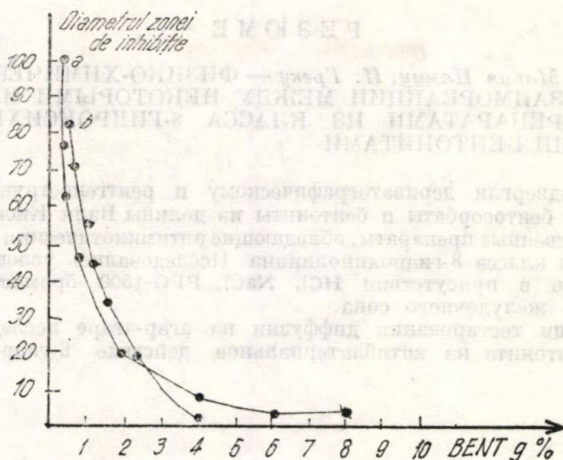


Fig. 7. — Influența concentrației bentonitei asupra acțiunii antibacteriene :

a) 8-hidroxichinoleină ; b) Yatren.

Utilizând ca germen test, în cazul yatrenului, *Enterobacter*, 28 a, se observă că la 1 g bentonită activitatea scade la 83%, deci inhibiția este de 17% ; la 2 g bentonită, la 33%, deci inhibiția este de 67%, și la 4 g bentonită, inhibiția este de 100%.

BIBLIOGRAFIE

1. LAFENIRE H. — *Fr. Demande*, 1974, 2, 181, 590.
2. CHELABOLA M. — *Cs. Farm.*, 1953, 2, 230.
3. TRANDAFILOV T. — *Pharmazie*, 1967, 2, 109.
4. GRECU I. — *Chimie anorganică*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1961.
5. IONESCU-STOIAN P., CIOCĂNELEA V. și colab. — *Tehnica farmaceutică*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1974.
6. TINIȘ VIORICA — *Cercetări asupra unor bentonite indigene și valorificarea lor practică*, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.
7. HASKINS W. T., LUTTERMOSER G. W. — *Analyt. chem.*, 1951, 23, 3, 456.
8. THOMA K., ULLMAN ELSA, WOLFERSEDER E. — *Arch. Pharm.*, 1962, 7, 548.

Articol intrat în redacție la 27.XI.1977

Indicele de clasificare : 553.611.6:615.756.2—015.2

SUMMARY

Viorica Tiniș, Maria Neamțu, I. Grecu — I. PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF THE INTERACTION OF SOME DRUGS OF THE 8-HYDROXYQUINONE CLASS WITH INDIGENOUS BENTONITE

A derivatographical and roentgenstructural study was carried out on some bentosorbates with bentonite from the Chioaru Valley and some drugs with an antimycotic and antibacterial action of the 8-hydroxyquinoleine class, determining

the way in which the medicamentous substances are released in the presence of HCl NaCl, PEG-1 500, cetrimonium bromide and artificial gastric juice.

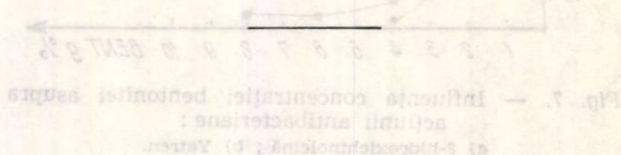
The influence of bentonite concentrations on the antibacterial action of 8-hydroxyquinoline and jatren was tested by diffusion on agar.

РЕЗЮМЕ

Виорика Тиниш, Мария Няму, И. Греку — ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОРЕАКЦИИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ИЗ КЛАССА 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНИНА С МЕСТНЫМИ БЕНТОНИТАМИ

Авторы подвергли дериватографическому и рентгеноструктурному исследованию некоторые бентосорбаты и бентониты из долины Валя Киоарулуй, а также и некоторые лекарственные препараты, обладающие антимикотическим и антибактериальным действием из класса 8-гидрохинолинина. Исследовались условия утраты лекарственных веществ в присутствии HCl, NaCl, PFG-1500 бромистого цетримония и искусственного желудочного сока.

При помощи тестирования диффузии на агар-агаре исследовалось влияние концентрации бентонита на антибактериальное действие 8-гидроксихинолина и ятрена.



Unleaving as germ test in agar water test, Enterobacter, 23.4% as observed as 1 g bentonite activities seeds in 83.4% bentonite este de 17.6%; la 2 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 3 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 4 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 5 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 6 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 7 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 8 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 9 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%; la 10 g bentonite, la 33.4% bentonite este de 66.6%.

BIBLIOGRAPHIE

1. LATANIE H. — *Fr. Dermatol.* 1974, 1, 181, 890.
2. CHENABOLA M. — *Ch. Farm.* 1983, 1, 238.
3. TRANDAFILOV T. — *Pharmazie* 1987, 2, 108.
4. GRECU I. — *Chimie analitica*, Ed. disectat si pedagogica, Bucuresti, 1981.
5. JONESCU-STOIAN P., GLOANITA V. si colab. — *Tehnica farmaceutica*, Ed. disectat si pedagogica, Bucuresti, 1981.
6. TIRIU VIORICA — *Cercetari asupra unor bentonite indigene si valorificarea lor practica*, Teza de doctorat, IM E. C. Iul. Neputa, 1978.
7. HALLING W. T., LUTTERMOSE C. W. — *Antibiot. Chem.* 1981, 31, 2, 458.
8. THOMA K., ULLMAN ELISA, WOLFSBERGER E. — *Arch. Pharm.* 1982, 1, 248.

Articol primit in redactie la 27.XI.1987

Indicele de clasificare: 538.611.6:619.782-012

SUMMARY

Viorek Tiniş, Maria Neamu, I. Greku — I. PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF THE INTERACTION OF SOME DRUGS OF THE 8-HYDROXYQUINOLINE CLASS WITH INDIGENOUS BENTONITE

A derivatographic and x-ray structural study was carried out on some bentonites with cetrimonium bromide and some drugs with an antibacterial and antifungal action of the 8-hydroxyquinoline class belonging

Cercetări farmacodinamice asupra unor noi derivați de tiouree. Nota II

Elena Cristea, Al. Missir, Ioana Constantinescu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de farmacie, București

REZUMAT — S-au cercetat șapte noi compuși ai 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-tioureidelor N-substituite pentru determinarea acțiunii lor generale și a toxicității acute, pentru precizarea efectelor asupra sistemului nervos central și asupra aparatului digestiv. S-au mai testat unele efecte metabolice. Substanțele au o influență redusă asupra sistemului nervos și asupra tractului digestiv; modifică glicemia în sens pozitiv sau negativ, cu valori reduse; scad nivelul colesterolului seric total, mai intens la animale cu hipercolesterolemie experimentală și mai slab la animale normale; diminuează metabolismul bazal la șobolan la o oră și două ore după administrare orală, acest efect fiind de circa 50% din cel produs de metiltiouracil în doză egală.

Thiouracilium
Farmacodinamie
Experiment

În continuarea cercetărilor întreprinse asupra 3,4,5-trimetoxibenzoil-tioureidelor N-substituite (1, 7), prezentăm rezultatele determinărilor farmacodinamice efectuate cu 7 noi compuși, denumiți convențional MS₇—MS₁₃, a căror structură este redată în tabelul I.

S-au făcut testări pentru stabilirea acțiunii generale și unele investigații asupra toxicității acute, s-a studiat acțiunea asupra sistemului nervos central și asupra aparatului digestiv și unele efecte metabolice.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat suspensii de 1%, preparate din cele șapte substanțe și din clofibrat și metiltiouracil, alături de soluții de 1% de atropină sulfat, papaverină clorhidrică, pilocarpină nitrică, tiopental sodic.

Determinările s-au efectuat prin metodele descrise în literatura de specialitate (3, 9), indicându-se unele date asupra lor în cursul expunerii rezultatelor. S-au utilizat șoareci și șobolani albi, de ambele sexe, uniform repartizați în loturi de câte 5 animale, după greutate. Pentru urmărirea unor efecte metabolice au fost luate în lucru și animale ce au depășit vârsta matură, cu greutatea corporală peste 210 g.

Tratamentul s-a făcut în general cu 60 de minute înainte de testări, substanțele fiind administrate în doză de 100 mg/kilocorp, oral.

Tabelul I

Structura substanțelor cercetate

$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO} \\ \\ \text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_2-\text{CO}-\text{HN}-\text{C}-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{CO} \qquad \qquad \qquad \text{S} \qquad \qquad \qquad \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array} $		
Denumirea convențională	R ₁	R ₂
MS ₇	-C ₄ H ₉ (izo)	-C ₄ H ₉ (izo)
MS ₈	-H	-C ₃ H ₇ (n)
MS ₉	-H	-C ₃ H ₇ (izo)
MS ₁₀	-H	-C ₆ H ₁₁
MS ₁₁	-H	-CH ₂ -C ₆ -H ₅
MS ₁₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ -C ₆ -H ₅
MS ₁₃	-H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅

REZULTATE

1. ACȚIUNEA GENERALĂ

În cadrul acestui studiu s-au făcut și unele investigații pentru stabilirea toxicității acute la șoarece. După administrarea orală a substanțelor în doze de : 100, 500 și 1 000 mg/kilocorp s-au urmărit, pe de o parte, eventualele modificări de comportament ale animalelor și pe de altă parte mortalitatea.

Nu s-a constatat nici o schimbare în activitatea spontană normală a șoarecilor, nici o modificare a consumului de hrană sau a greutateii pe parcursul a 5 zile de la aplicarea tratamentului. De asemenea n-a survenit nici un caz de mortalitate în urma administrării compuşilor MS₇, MS₈, MS₁₁ și MS₁₃. Substanțele MS₉, MS₁₀ și MS₁₂, în doză de 1 000 mg/kilocorp, au provocat moartea la 20% din animale.

2. ACȚIUNI ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

2.1. Acțiunea tranchilizantă

Aplicarea testelor clasice a relevat că substanțele nu influențează capacitatea animalelor de păstrare a echilibrului pe axul în rotație, nu modifică posibilitatea de redresare a șoarecilor și nu diminuează curiozitatea normală a acestora.

Motilitatea spontană a șoarecilor este moderat scăzută de substanțele MS₈, MS₉ și MS₁₀, care antagonizează parțial și hipermotilitatea produsă de amfetamină, în doză de 3 mg/kilocorp i.p.

Fără efect au fost compuşii MS₇, MS₁₁, MS₁₂ și MS₁₃, care practic nu influențează motilitatea spontană și nici hipermotilitatea amfetaminică.

2.2. Acțiunea analgezică

2.2.1. Testarea față de un stimul chimic, constituit din soluție de 0,6% acid acetic, injectată i.p., urmată de notarea contorsiunilor apărute la fiecare animal din lot au condus la precizarea că substanțele MS₇, MS₉,

**Acțiunea analgezică a substanțelor cercetate față de stimul chimic
și față de stimul caloric**

Substanța administrată	Stimulare cu CH_3COOH		Stimulare cu apă la 50°	
	nr. mediu de contorsiuni/animal	Reducere %	Creșterea timpului de retracție a cozii %, după	
			30 min.	60 min.
—	48,5	—	—	—
MS ₇	32,8	32,37	66	35
MS ₈	40,7	16,08	100	42
MS ₉	28,5	41,42	177	69
MS ₁₀	43,2	10,93	114	65
MS ₁₁	34,4	29,07	128	73
MS ₁₂	36,5	24,74	60	33
MS ₁₃	45,6	5,98	150	76

MS₁₁ și MS₁₂ reduc numărul de contorsiuni cu valori cuprinse între 24,74% și 41,42% (vezi tabelul I, graficul din fig. 1).

2.2.2. Testarea față de stimularea calorică a cozii animalelor, prin folosirea de apă încălzită la 50°C ; substanțele cresc timpul de retracție a cozii după 30 de minute de la administrare, cu valori cuprinse între 60% și 177%, și după 60 de minute cu valori cuprinse între 33% și 76% (vezi tabelul II și graficul din fig. 2).

2.3. Acțiunea anticonvulsivantă

Au fost studiate convulsiile produse de pentetrazol ($\text{DC}_{50} = 60$ mg/kilocorp i.p.) și stricnină ($\text{DC}_{50} = 1$ mg/kilocorp i.p.), injectate animalelor la o oră după tratament.

S-a constatat că substanțele studiate nu protejează șoarecii față de efectul convulsivant al pentetrazolului și al stricninei.

2.4. Influența asupra somnului indus prin tiopental

Animalele martor au dormit în medie 20 de minute după administrarea tiopentalului, în doză de 50 mg/kilocorp i.p.

Pretratamentul cu derivații MS₈, MS₁₁, MS₁₀, MS₁₃ și MS₇ a crescut durata somnului barbituric cu valori cuprinse între 112% și 203% (tabelul III); MS₉ și MS₁₂ au avut efect de prelungire a somnului produs de tiopental, mai redus.

3. ACȚIUNI ASUPRA APARATULUI DIGESTIV

3.1. Influența asupra hipersecreției salivare produsă de pilocarpină la șoarece

S-a aplicat metoda descrisă de Lavy și Mulder (6), care constă în: narcotizarea animalelor cu uretan 1 g/kilocorp, i.p., injectarea de pilocarpină 2 mg/kilocorp și plasarea șoarecilor pe plan înclinat la 30° acoperit cu hîrtie de filtru, care se umezește cu saliva excretată de fiecare

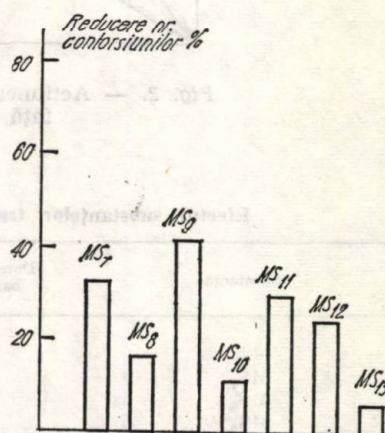


Fig. 1. — Acțiunea analgezică a substanțelor, testată față de un stimul chimic.

animal din lot, separat pentru fiecare perioadă de 5 minute, după care se trece pe o suprafață vecină, uscată.

Se măsoară planimetric suprafețele acoperite de salivă, exprimarea făcându-se în μ l salivă/animal.

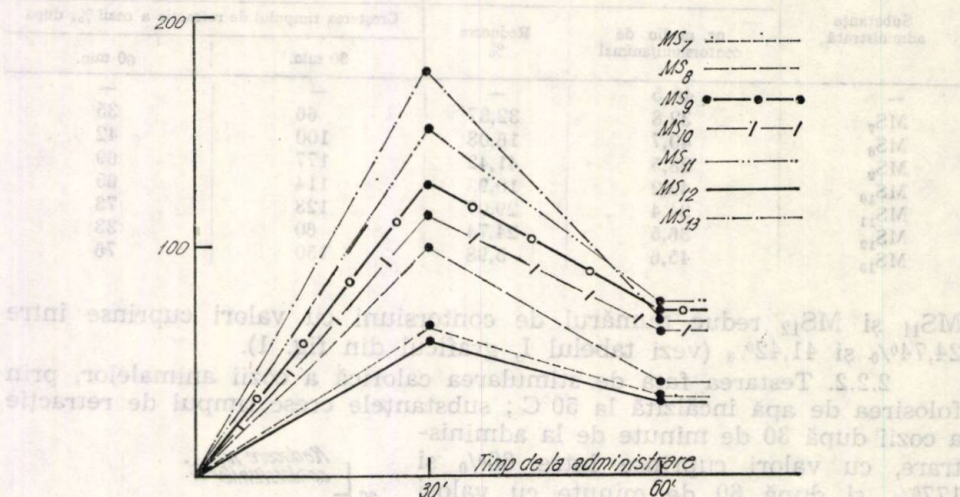


Fig. 2. — Acțiunea analgezică a substanțelor, testată față de un stimul caloric.

Tabelul III

Efectul substanțelor testate asupra somnului indus de tiopental

Substanța	Durata medie a somnului barbituric (în minute)	Efect față de martori %
—	20	—
MS ₇	42	112
MS ₈	60	203
MS ₉	38,8	96
MS ₁₀	49	147
MS ₁₁	55,3	179
MS ₁₂	33,2	67
MS ₁₃	45	127

Alături de loturile tratate cu substanțele în studiu s-a mai utilizat un lot de șoareci care a primit atropină 1 mg/kilocorp, oral, și lotul martor, tratat cu soluție de NaCl 0,9%, 10 ml/kilocorp, oral.

Compușii MS₈, MS₉, MS₁₀ și MS₁₃ au diminuat efectul produs de pilocarpină, secreția salivară a animalelor fiind mai mică decât la martori, dar față de atropină efectul acestor compuși este mult inferior. Acțiune și mai slabă au avut MS₇, MS₁₁ și MS₁₂.

3.2. Acțiunea asupra tranzitului intestinal, normal și stimulat

Pretratamentul cu substanțele testate a produs o scădere a vitezei de deplasare a conținutului intestinal, cu valori cuprinse între 22,10% și 51,28% pentru compușii MS₁₀, MS₉, MS₁₁, MS₈ și MS₁₂. O influență mai redusă au avut MS₇ și MS₁₃ (tabelul IV).

Papaverina, în doză de 10 mg/kilocorp, oral, și atropina, în doză de 1 mg/kilocorp, oral, au scăzut viteza de străbătare a intestinului de către pulberea inertă (cărbune) cu 23,01% și, respectiv, cu 46,02%.

În testările în care s-a folosit sulfatul de magneziu alături de cărbune pentru a stimula peristaltismul intestinal, cei mai activi au fost

Tabelul IV

Acțiunea substanțelor testate, a atropinei și a papaverinei asupra tranzitului intestinal normal și stimulat

Substanța administrată	Distanța medie parcursă % din intestin de :			
	Suspensia de cărbune 5%	Efect de scădere %	Suspensia de cărbune 5% cu MgSO ₄ 15%	Efect de scădere %
—	66,52	—	90,00	—
MS ₇	67,40	—	68,20	24,22
MS ₈	49,80	25,11	66,90	25,66
MS ₉	36,80	44,66	77,00	14,44
MS ₁₀	32,40	51,28	69,60	22,66
MS ₁₁	43,40	37,74	80,40	10,66
MS ₁₂	51,80	22,10	54,30	39,66
MS ₁₃	54,80	17,59	60,90	32,33
Atropină	35,93	46,02	40,40	55,50
Papaverină	51,18	23,01	64,54	28,33

compușii MS₁₂ și MS₁₃, care au redus cu 39,66% și, respectiv, cu 32,33% distanța parcursă de cărbune, față de martori. Urmează apoi MS₈, MS₇ și MS₁₀ care au produs o scădere de 25,66%, 24,22% și 22,66%.

Atropina, 1 mg/kilocorp, este mult mai activă pe acest model experimental, reducând cu 55,50% distanța parcursă de suspensia de cărbune, iar papaverina, 10 mg/kilocorp, cu numai 28,33%.

4. CERCETAREA UNOR EFECȚE METABOLICE

4.1. Acțiunea asupra glicemiei la șobolan

S-a determinat valoarea glicemiei la animale normale, folosindu-se metoda colorimetrică cu 0-toluidină în mediu acid (8). Alături de loturile tratate cu derivații de tiouree studiați, s-a folosit și un lot de șobolani care au primit metiltiouracil, 100 mg/kilocorp, oral.

După sacrificarea animalelor și colectarea singelui, s-a separat serul clar, pentru dozarea glicemiei.

Șobolanii din lotul martor au avut valoarea medie a glucozei din sânge de $140 \pm 11,4$ mg/100 ml ser. Tratamentul cu substanțele MS₇ și MS₁₃ a produs scăderi față de martori, cuprinse între 7,8% și 15,7% (tabelul V), iar compușii MS₁₂ și MS₉ au produs creșteri ale glicemiei cu 20% și respectiv 11,4%.

Substanțele MS₈, MS₁₀ și MS₁₁ n-au avut nici un efect, iar metiltiouracilul a diminuat glicemia cu 10,7%.

4.2. Acțiunea asupra colesterolului seric total și asupra hipercolesterolemiei experimentale la șobolan

S-a determinat colorimetric colesterolemia, folosindu-se ca reactiv amestecul de acid sulfosalicilic (1,75 g), acid acetic glacial (35 ml), anhidridă acetică (65 ml) și acid sulfuric concentrat (10 ml).

Pentru testarea efectului substanțelor asupra șobolanilor normali, s-au utilizat serurile recoltate pentru glicemie, iar hipercolesterolemia s-a provocat la animale ținute la post 12 ore, cărora li s-a injectat i.p. triton W.R. 1 339 în doză de 500 mg/kilocorp, cu 24 de ore înaintea

Tabelul V

Acțiunea substanțelor testate și a metiltiouracilului asupra glicemiei la șobolan

Substanța	Glicemia (mg/100 ml ser)	Efect de :	
		scădere %	creștere %
MS ₇	118 ± 6,5	15,70	
MS ₈	133 ± 10,7	5,00	
MS ₉	157 ± 20		11,4
MS ₁₀	136 ± 15	2,80	
MS ₁₁	136 ± 13,8	2,80	
MS ₁₂	168 ± 4,6		20,00
MS ₁₃	129 ± 10	7,8	
Metiltiouracil	125 ± 12	10,7	
Martori	140 ± 11,4		

tratamentului cu substanțele de cercetat, cu metiltiouracil și cu clofibrat, toate în doză de 100 mg/kilocorp, oral. După două ore, se sacrifică șobolanii și se procedează ca mai sus.

Animalele martor fiind, după cum s-a spus mai înainte, în vîrstă, au avut nivelul mediu al colesterolului seric total egal cu $187 \pm 14,5$ mg/100 ml ser.

Substanțele MS₁₂ și MS₁₃ au produs scăderi față de martori cu 39%, compușii MS₁₁ și MS₇ au redus colesterolemia cu 29,90% și, respectiv, cu 26% (tabelul VI). Efect mai slab a avut MS₁₀ și lipsite de acțiune au fost MS₈ și MS₉. Metiltiouracilul a diminuat colesterolul seric total cu 30,40%.

Tabelul VI

Acțiunea substanțelor testate și a metiltiouracilului asupra colesterolemiei la șobolan

Substanța	Colesterol seric total (mg/100 ml ser)	Efect de scădere față de martori %
— — —	187 ± 14,5	— — —
MS ₇	137 ± 14,6	26,00
MS ₈	185 ± 9,9	— — —
MS ₉	192 ± 12,4	— — —
MS ₁₀	172 ± 24,4	8,00
MS ₁₁	132 ± 11,4	29,90
MS ₁₂	114 ± 12	39,00
MS ₁₃	115 ± 10	39,00
Metiltiouracil	130 ± 11	30,40

Șobolanii tratați cu triton W.R. 1 339, agent tensioactiv care administrat animalelor produce hiperlipemie însoțită de hipercolesterolemie, au prezentat un ser *lutescent*, cu un conținut mediu în colesterol de 770 mg/100 ml ser, ceea ce reprezintă o creștere față de martori de 312%. Tratamentul aplicat animalelor a condus la scăderi variabile ale coleste-

rolemiei, cuprinse între 563 mg/100 ml ser și 693 mg/100 ml ser. Cele mai active dintre substanțele studiate au fost MS₁₁, MS₁₀, MS₈, MS₉ și MS₁₃, care reduc hipercolesterolemia indusă de triton cu 15,06—17,66%. Un efect apropiat a produs și metiltiouracilul — o scădere de 15,05%.

Clofibratul, medicament hipocolesterolemiant, mult folosit în terapeutică, a diminuat nivelul colesterolului seric total cu 26,88% ; în comparație cu el, acțiunile produse de compușii testați și metiltiouracil sint modeste (tabelul VII).

Tabelul VII

Acțiunea substanțelor cercetate, a metiltiouracilului și clofibratului asupra hipercolesterolemiei experimentale

Substanța	Colesterol seric total (mg/100 ml ser)	Efect de scădere față de animalele netratate %
---	770	---
MS ₇	665	13,64
MS ₈	650	15,58
MS ₉	654	15,06
MS ₁₀	635	17,53
MS ₁₁	634	17,66
MS ₁₂	693	10,00
MS ₁₃	654	15,06
Metiltiouracil	653	15,03
Clofibrat	563	26,88

4.3. Acțiunea asupra metabolismului bazal, la șobolan

S-a folosit modelul obișnuit de determinare a metabolismului bazal la animale mici, prin măsurarea cantității de CO₂ expirate de șobolan în camere speciale, exprimarea făcându-se pe kilocorp și pe oră. La fiecare animal din lot s-a determinat metabolismul bazal, înainte și după tratament la o oră și la două ore.

Rezultatele s-au exprimat apoi în modificările apărute la loturile tratate față de inițial (tabelul VIII).

Tabelul VIII

Acțiunea substanțelor cercetate și a metiltiouracilului asupra metabolismului bazal, la șobolan

Substanța	Scăderea % a metabolismului bazal după:	
	o oră	două ore
MS ₇	32,31	28,97
MS ₈	30,73	24,18
MS ₉	9,13	30,98
MS ₁₀	25,28	38,77
MS ₁₁	10,76	30,10
MS ₁₂	6,15	22,20
MS ₁₃	28,82	36,10
Metiltiouracil	60,63	68,54

Substanțele MS₇, MS₈, MS₁₀ și MS₁₃ au produs scăderile cele mai marcate ale proceselor metabolice la animalele tratate, acestea fiind cuprinse între 25,28% și 38,77%. O acțiune mai redusă au avut compușii MS₉, MS₁₁ și MS₁₂.

Metiltiouracilul, în doză egală, a produs un efect mai intens asupra metabolismului animalelor, scăzându-l cu 60,63% după o oră și cu 68,54% după două ore.

DISCUȚII

Substanțele testate au modificat într-o măsură redusă motilitatea animalelor și capacitatea lor de redresare și de menținere a echilibrului, au avut efect analgezic moderat și au potențat somnul indus prin tiopental. Toate aceste acțiuni relevă un oarecare efect deprimant asupra sistemului nervos central, ceea ce s-a decelat și pentru alți compuși din aceeași serie (2).

Asupra aparatului digestiv, substanțele nu au acțiune. Nici nivelul seric al glucozei nu este influențat de administrarea acestor produși.

Colesterolemia normală și mai ales hipercolesterolemia experimentală sînt scăzute după substanțele studiate, probabil prin influența lor asupra lanțurilor metabolice, care au rol în sinteza colesterolului, sau printr-o grăbire a metabolizării și eliminării acestui component fiziologic al organismului (4, 5).

Metabolismul bazal al șobolanilor este semnificativ scăzut de derivații de tiouree cercetați, dar intensitatea efectului lor este aproximativ de 50% din cea a metiltiouracilului, antitiroidian destul de mult utilizat în terapeutică. Mecanismul acestei acțiuni ar putea să fie apropiat de cel al substanței etalon, metiltiouracilul, care avînd o toxicitate mare și producînd numeroase efecte adverse, are o circulație redusă. Derivații de tiouree studiați, cu toxicitate acută mică, ar putea fi interesați pentru terapeutică.

În concluzie :

— Cei șapte derivați de tiouree ai acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic au o toxicitate acută scăzută, slabe efecte deprimante asupra SNC, nu influențează aparatul digestiv, nu modifică semnificativ glicemia.

Substanțele diminuează colesterolemia normală și hipercolesterolemia experimentală și scad metabolismul bazal, la șobolan.

BIBLIOGRAFIE

1. CICERO T. J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1974, 208, 1, 5—13.
2. CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. N., MISSIR AL. — *Farmacia*, 1978, 26, 1.
3. DOBRESCU D. — Caiet de lucrări practice de farmacodinamie, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.
4. DOBRESCU D. — *Farmacodinamie*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977.
5. GOODMAN L., GILMAN A. — *The pharmacological basis of therapeutics*, Mac Millan Co., Londra, 1971.
6. LAVY U. I., MULDER D. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1969, 178, 2, 437—445.
7. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia*, 1977, 25, 2, 123—128.
8. NUȚĂ GH., BUȘNEAG C. — *Investigații biochimice*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977.
9. TURNER R. — *Screening methods in pharmacology*, Academic Press, Londra, 1965.

Articol intrat în redacție la 27.VI.1978

Indicele de clasificare : 615.761.61—015

Sumarul pe probleme al revistei Farmacia pe anul 1978

Tehnică farmaceutică

	Pag.
Adriana Popovici, Veronica Lungu, I. Papp, Maria Rogoșcă — Studiul biodisponibilității clorhidratului de tiamină din sisteme lichide	17
Adriana Popovici, I. Papp, Maria Rogoșcă, Ana Aron — Studiul transferului vitaminelor hidrosolubile în prezența unor substanțe auxiliare	129
Petra Ban, Teodor Stanciu — Contribuții la studiul stabilității hormonilor steroizi prin cromatografie în strat subțire. Nota II. Cercetarea hormonilor estrogeni	155
S. Leucuța, Lidia Popa, I. Schwartz, P. Pop, M. Kory, M. Arieșan, Letiția Popa, S. Kory — Evaluarea biodisponibilității fenobarbitalului din comprimate	165
Aneta Verbuță — Studiul oxidării unor grăsimi hidrogenate indigene cu utilitate în tehnica farmaceutică	171

Botanică — Farmacognozie

P. Petcu, Ecaterina Andronescu, Dorina Runcan-Egri — Cercetări cromatografice asupra alcaloizilor din lujerii unor specii din familia Berberidaceae	25
Dorina Albulescu, Madelena Palade, Floarea Drăgan Saitoc — Contribuții la studiul derivaților ortodihidroxifenolici și compușilor flavonoidici din florile Robinia pseudoacacia L	33
H. Popescu, Eva Katz — Uleiul volatil din inflorescențele de Achillea millefolium L din județul Sălaj	45
G. Gaiță, Eliza Ghiuru — Determinări morfoanatomice și histochimice privind localizarea principiilor lignanice în frunzele speciilor de Juniperus communis (L) și Juniperus sabina (L)	55
G. Racz, G. Tibori, C. Csedő — Compoziția uleiului volatil de Dracocephalum moldavica L	93
Doina Albulescu, Adriana Cîrlig, Lenuța Tudor — Contribuții la studiul chimic al părții supratereștre de Salvia Splendens Ker — Gawl	97
Viorica Hodișan, M. Tămaș — Cercetări farmacobotanice în vederea valorificării plantei Peucedanum oreoselinum (L) Nench, din flora spontană. Nota I. Cercetări morfoanatomice	109
Nadejda Pislărașu, Elena Drăguț — Contribuții la studiul conținutului alcaloidic al speciei Sophora prostrata Anders	121
T. Goina, Șt. Hobei, L. Rozenberg — Electrozi membrane lichide ion — selectivi pentru unii alcaloizi	141
Elena Cristea, Doina Albulescu — Cercetări privind acțiunea flavoanelor izolate din florile de Robinia pseudoacacia L asupra permeabilității capilare la animal	161
Doina Albulescu, Magdalena Palade, Floarea Drăgan-Saitoc — Contribuții la studiul derivaților ortodihidroxifenolici și al compușilor flavonei din florile de Robinia pseudoacacia L	177

Științe biologice

S. Pop, M. Kory, C. Tomuș, Viorica Aruștei, Carmen Petrișor — Urmărirea acțiunii terapeutice a THG	9
Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea, Al. Missir — Cercetări farmacodinamice asupra unor noi tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic. Nota I	45
Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș — Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutosidului din unele preparate farmaceutice	81
Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele — Cercetări cromatografice asupra amestecurilor de hormoni steroizi. Nota I	87
Aurelia Cristea, O. Contz, N. Palibroda — Izolarea unor substanțe de natură sescviterpenică din partea subterană a speciei <i>P. Kablikanus Tausch</i>	115
Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Denisa Mihele — Cercetări cromatografice asupra amestecului de hormoni steroizi. Nota II	137
Lucia Murgu, D. Dobrescu, S. Andronescu, Sanda Iacobaș — Cercetări privind biodisponibilitatea la om a rutoxidului din unele preparate farmaceutice	149
Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Valeria Butnaru — O nouă metodă de determinare a pigmentilor biliari la lichidele biologice	219
Matilda Rosetti, Denisa Mihele — Cercetări privind influența unor vitamine asupra activității glutamat-oxalacetat transaminazei (GOT)	227
Elena Cristea, Al. Missir, Ioana Constantinescu — Cercetări farmacodinamice asupra unor noi derivați de tiouree. Nota II	245

Chimie

Gh. Morait, Silvia Creangă, Gh. Zuchi — Studii analitice privind instituirea unor noi metode de analiză a pirezinamidei. Nota I	1
Irina Predescu, Paraschiva Birză, Maria Orlea, Cornelia Stoica, Aurora Joița — Studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope. II. Contribuții la studiul stabilității Nitrazepamului și Oxazepamului	39
I. Grecu, Quang Tuyan — Complecși anionici ai Te (IV) în analiza și controlul medicamentelor (IV). Hexaclorotelurații (IV) în analiza și controlul unor baze organice medicamentoase	73
Paraschiva Birză, Irina Predescu, Aurora Joița, Maria Orlea, Cornelia Stoica — Contribuții la studiul fizico-chimic al unor medicamente psihotrope din clasa 1,4-benzodiazepinei. III. Influența unor factori externi asupra stabilității clordiazepoxidului	103
Al. Missir, V. Zotta, Maria Neacșu — Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. II. 3,4,5-timetoxibenzoil-tioureide	183
T. Constantinescu, Ștefania Enache, R. Vasiliev — Contribuții privind determinarea prin cromatografie pe strat subțire, din probe necunoscute, a medicamentelor baze	193
Gh. Morait, Laurenția Petroniu, Crina Popa — Contribuții la dozarea spectrofotometrică a Romerganului. Nota II	205
T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Ecaterina Radu — Determinarea spectrofotometrică a dioxidului de azot din atmosferele industriale	233
Viorica Tiniș, Maria Neamțu, I. Grecu — Studiul fizico-chimic al interacțiunilor unor substanțe medicamentoase din clasa 8-hidroxichinonei	237

Toxicologie

I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, Angela Voicu — Separarea și determinarea unor amine alifatică din atmosfere industriale	13
M. Cotrău — Ecotoxicologia și era chimică	65
I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu — Metodă pentru determinarea spectrofotometrică a oxidului de carbon din aer (metoda Ciuhandu modificată)	213

Indexul alfabetic

al revistei Farmacia pe anul 1978

A

Aruștei Viorica, 9
Armășescu L., 13, 213
Andronescu Ecat., 25
Albulescu Doina, 33, 97, 161, 177
Andronescu S., 81, 149
Aron Ana, 129
Arieșan M., 165
Antonescu Vasilica, 233

B

Bîrză Paraschiva, 39, 103
Ban Petre, 155
Butnaru Valeria, 219

C

Creangă Silvia, 1
Cristea Elena, 45, 161
Cristea Aurelia, 45, 155
Cotrău M., 65
Csedő C., 93
Cîrlig Adriana, 97
Contz O., 115
Constantinescu T., 193
Constantinescu Ioana, 245

D

Drăgan Saitoc Floarea, 33, 177
Dobrescu D., 81, 149
Drăguț Elena, 121

E

Enache Ștefania, 193

G

Ghiuru Eliza, 55
Gaiță G., 55
Grecu I., 73, 237
Goina T., 141

H

Hodișan Viorica, 109
Hobai Șt., 141

I

Iacobăș Sanda, 81, 149

J

Joița Aurora, 39, 103

K

Kory M., 9, 165
Katz Eva, 51
Kory S., 165

L

Lungu Veronica, 17
Leucuța S., 165

M

Morait Gh., 1, 205
Murgu Lucia, 45, 81, 149
Missir Al., 45, 183, 245
Mihele Denisa, 87, 137, 227

N

Neacșu Maria, 183
Neamțu Maria, 237

O

Orlea Maria, 39, 103

Q

Quang Tuyan, 73

P

Pop S., 9
 Petrișor Carmen, 9
 Popa I., 13, 213
 Popovici Adriana, 17, 129
 Papp I., 17, 129
 Petcu P., 25
 Palade Madelena, 33, 177
 Predescu Irina, 39, 103
 Popescu H., 51
 Palibroda N., 115
 Pislărașu Nadejda, 121
 Popa Lidia, 165
 Pop Lidia, 165
 Popa Letiția, 165
 Petroniu Laurenția, 205
 Popa Crina, 205

R

Rogoșcă Maria, 17, 129
 Runcan Egri Dorina, 25
 Racz G., 93
 Rozenberg L., 141
 Rosetti Matilda, 227
 Radu Ecaterina, 233

S

Stan T., 13, 213, 233
 Stoica Cornelia, 39, 103
 Stanciu Teodora, 97, 137, 155, 219
 Schwartz I., 165

Ș

Ștefănescu Eufemia, 13, 213, 233

T

Tomuș C., 9
 Tămășdan Șt., 87, 137, 219
 Tbori G., 93
 Tudor Lenuța, 97
 Tamaș M., 109
 Tiniș Viorica, 237

V

Vasiliev R., 193
 Verbuță Aneta, 171
 Voicu Angela, 13

Z

Zotta Z., 183

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Общие рефераты

	<u>Стр.</u>
Т. Константиnescу, [Стефания Энаке] — Р. Васильев — К вопросу количественного определения при помощи тонкослойного хроматографического метода неизвестных проб основных медикаментов	193

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Г. Мораит, Јауренция Петрониу, Крина Попа — К вопросу спектрофотометрического количественного определения Ромергана. Сообщение II	205
И. Попа, Т. Стан, Ј. Армашеску, Эуфемия Штефэнеску — Метод спектрофотометрического определения окиси углерода в воротке (видоизмененный метод Чуханду)	213
Шт. Тэмэшдан, Теодора Станчу, Валерия Бутнару — Новый метод определения желчных пигментов в биологических жидкостях.	219
Матильда Росетти, Дениса Михеле — Исследование по вопросу влияния некоторых витаминов на деятельность глутаматоксалацетата трансаминазы (GOT)	227
Т. Стан, Василика Антонеску, Эуфемия Штефэнеску, Екатерина Раду — Спектрометрическое определение диоксида азота в промышленной среде	233
Виорика Тиниш, Мария Нямцу, И. Греку — Физико-химическое исследование взаимных реакций некоторых медикаментозных препаратов класса 8-гидроксигинона с местными бентонитами.	237
Елена Кристя, А. Мисир, Иоана Константиnescу — Фармакодинамические исследования новых производных тиомочевины Сообщение II.	245

Содержание журнала „Фармация“ за 1978 год по проблемам.

Алфавитный указатель авторов статей, опубликованных в журнале „Фармация“ за 1978 год.

SUMAR

Referate generale

Pag.

- T. Constantinescu, Ștefania Enache, R. Vasiliev — *Contribuții privind determinarea prin cromatografie pe strat subțire, din probe necunoscute, a medicamentelor bazice* 193

Lucrări originale. Cercetări experimentale

- Gh. Morait, Laurenția Petroniu, Crina Popa — *Contribuții la dozarea spectrofotometrică a Romerganului. Nota II* 205
- I. Popa, T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu — *Metodă pentru determinarea spectrofotometrică a oxidului de carbon din aer (metoda Ciuhandu modificată)* 213
- Șt. Tămășdan, Teodora Stanciu, Valeria Butnaru — *O nouă metodă de determinare a pigmentilor biliari la lichidele biologice* 219
- Matilda Rosetti, Denisa Mihele — *Cercetări privind influența unor vitamine asupra activității glutamat-oxalacetat transaminazei (GOT)* 227
- T. Stan, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Ecaterina Radu — *Determinarea spectrofotometrică a dioxidului de azot din atmosferele industriale* 233
- Viorica Tiniș, Maria Neamțu, I. Grecu — *I. Studiul fizico-chimic al interacțiunilor unor substanțe medicamentoase din clasa 8-hidroxichinoleinei cu betonite indigene* 237
- Elena Cristea, Al. Missir, Ioana Constantinescu — *Cercetări farmacodinamice asupra unor noi derivați de tiouree. Nota II* 245

Recenzii

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia” pe 1978

Indicele alfabetic al autorilor pe 1978

EDITURA MEDICALĂ



I. P. Informația c. 401 733

41 500

Lei 6